FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

-:-:-:-:-:-

ANNEE 1972 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par : Marc DAËRON

né le 4 juin 1947 à Bresles (Oise)

-:-:-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le :

-:-:-:-:-:-

ROLE DE LA FACILITATION IMMUNOLOGIQUE DANS LE DEVELOPPEMENT DES TUMEURS CANCEREUSES

-:-:-:-:-:-

Président : M.G.L. DAGUET, Professeur

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

-:-:-:-:-:-

ANNEE 1972 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par : Marc DAËRON

né le 4 juin 1947 à Bresles (Oise)

-:-:-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le :

-:-:-:-:-:-

ROLE DE LA FACILITATION IMMUNOLOGIQUE DANS LE DEVELOPPEMENT DES TUMEURS CANCEREUSES

-:-:-:-:-:-

Président : M.G.L. DAGUET, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1 -10 -1972

UNIVERSITE PARIS VI

F A C U L T E D E M E D E C I N E S A I N T - A N T O I N E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Professeurs titulaires

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

. ANDRE, R	Hématologie	MM. HUGELIN, A.	Physiologie
BRISSAUD, H.	Pédiatrie	LAPLANE, R.	Pédiatrie
BROCARD, R.	Médecine	LELORIER,G.	Obstétrique
CAROLI, J.	Médecine	LOEPER, J.	Médecine expérimentale -Immunologie
CATINAT, J.	Cardiologie		
CERBONNET, G.	Chirurgie	LOYGUE,J.	Chirurgie
CHERIGIE, Ed.	Radiologie	MAROIS,M.	Histologie
CHIGOT, P.L.	Chirurgie infantile	MERGER, R.	Obstétrique
CONTAMIN, Fr.	Neurologie	MILHAUD,G.	Biophysique
CONTE, M.	Médecine	NICK, J.	Neurologie
DAGUET, L.	Bactériologie	ORCEL, L.	Anatomie pathologiq
DEBRAY, J.	Médecine	PERRAULT,M.	Médecine
FLABEAU, F.	Chirurgie	POLONOVSKI, Cl.	Pédiatrie
GERBEAUX, J.	Thérapeutique	POLONOSSKI, J.	Biochimie
GOSSET, J.	Chirurgie	RICHET, G.	Néphrologie

Professeurs sans chaire

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

. BRICOUT, F.	Bactério-Virologie	MM. GOLVAN, Y.J.	Parasitologie
CHALUT, J.	Radiologie	LESTRADET,H.	Pédiatrie
me CHAPUT, A.	Stomatologie	PICARD, J.	Biochimie
. DUHAMEL, G.	Hématologie	ROUX, Ch.	Embryologie
GIRARD, F.	Physiologie	PIERON,R.	Pneumo-Phtisio.

.../...

Maîtres de Conférences

-:-:-:-:-:-:-

M. AKOUN, G.	Médecine	MM. LASFARGUES, G.	Pédiatrie
ARDAILLOU, R.	Physiologie	LAUGIER, A.	Radiologie
BAUX, S.	Chirurgie	LEVY, V.G.	Médecine
BOURY, G.	Chirurgie	MALAFOSSE, M.	Chirurgie
CHEYMOL, G.	Pharmacologie	MENSCH, B.	Biophysique
CHOUARD, Cl.	O.R.L.	MERY, J.Ph.	Néphrologie
CLOAREC, M.	Médecine	Mme MIGNON, Fr.	Néphrologie
me COMBRISSON, A.	Hématologie	MM. OPOLON, J.	Médecine
M. DELCROIX, G.	Pneumo-Phtisio.	PAQUELIN, Fr.	O.R.L. .
DELIGNE, P.	Anesthésiologie	PISSARO, B.	Médecine préventive
DOYON, D.	Radiologie	RAMPINI, Cl.	Biochimie
DRY, J.	Médecine	RICHARDET, J.M.	Pédiatrie
FOUET, P.	Thérapeutique	ROLAND, J.	Anatomie pathologi
GAUTIER, H.	Physiologie	SALAT, J.	Obstétrique
GRUNER, M.	Chirurgie infantile	SALMON, Ch.	Hématologie
GUILMET, Cl.	Anesthésiologie	SANTARELLI, J.	Obstétrique
GUIRAUDON, G.	Anatomie	WARGON, H.	Médecine expérimen
HERMAN, D.	Médecine	WEINMANN, S.	Biochimie
HUGUET, Cl.	Chirurgie	NAJMAN, A.	Hématologie
HUGUIER, M.	Chirurgie	NICOLLE, M.	Neurologie
-4-72 AMSTUTZ, P.	Réanimation	WITCHITZ, S.	Cardiologie
APOIL, A.	Orth.traum.		
FONTAINE, J.l.	Pédiatrie		
KRULIK, M.	Méd. Générale		

Enseignants Associés

-:-:-:-:-:-:-

.C.A. Associé	ELIAKIS, Em.	Médecine légale

.../...

Enseignants Contractuels

-:-:-:-:-:-:-

M.C.A.	M. KIRSCH, F.	Physiologie biochimique

Chargés d'Enseignement

-:-:-:-:-:-:-

MM. BENOIST	Rhumatologue	MM. DUNET	Endocrinologie
BRUEZIERE	Chirurgie inf.	LOFFREDO	Ostétrique
CRISTOL	Cardiologie	SALOMON	Rhumatologie

Attachés d'Enseignement

-:-:-:-:-:-:-:-

M. CASASSUS	Cardiologie	MM. HIVET	Chirurgie
COUVREUR	Thérapeutique	MIGNOT	Neurologie
DES LAURIERS	Neurologie	SAUVAN	Cardiologie
GALLOUEDEC	Pneumologie	VANNIER	Pneumologie

A Monsieur le Professeur G.L. DAGUET

Professeur de Bactériologie-Virologie à la
Faculté de Médecine Saint-Antoine,
Biologiste des Hôpitaux

qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse et m'a témoigné une attention bienveillante de tous les instants.

Je le prie de croire à ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur G. A. VOISIN

Docteur en Médecine

Docteur ès Sciences

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

Ancien Chef de Clinique à la Faculté

Directeur de Recherches à l'Association Claude-Bernard

Directeur de l'Unité INSERM d'Immunopathologie et d'Immunologie Expérimentale.

qui m'a accueilli dans son laboratoire,

qui m'a initié à l'Immunologie

qui m'a encouragé à m'engager dans la voie de la Recherche et m'y a constamment guidé,

qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A tous les membres du laboratoire qui m'ont accueilli, conseillé ou aidé,

Qu'ils soient tous ici remerciés et tout particulièrement le Docteur R.G. KINSKY.

Madame HOFFMANN a ssuré la dactylographie et la polycopie de cette thèse.

C'est non seulement pour ce travail que je me fais un plaisir de la remercier, mais aussi pour les corrections judicieuses qu'elle a apportées à la rédaction définitive.

ROLE DE LA FACILITATION IMMUNOLOGIQUE DANS LE DEVELOPPEMENT DES TUMEURS CANCEREUSES

ꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏ

P L A N

	Page
I - INTRODUCTION	1
II - CANCER ET IMMUNITE	
1 -Structure antigénique des tumeurs	3
1-1 . Mise en évidence, définition, rapport avec les antigènes d'histocompatibilité	3
1-2 . Antigènes spécifiques de tumeur dans les tumeurs expérimentales	4
1-2-1 : chimio-induites	4
1-2-2 : virio-induites	4
1-3 . Antigènes spécifiques de tumeur dans les tumeurs spontanées chez l'homme	5
2 - La réaction de Rejet immunitaire	6
2-1 . Rôle des cellules immunes	7
2-2 . Rôle des anticorps circulants	8
2-3 . Action synergique des cellules et des anticorps	8
3 - Le phénomène d'échappement	9
3-1 . Régulation des mécanismes de rejet	9
3-2 . Les mécanismes d'échappement	10
3-2-1. Au niveau de la cellule tumorale	10
3-2-2. Au niveau de l'hôte	11
3-2-3. Au niveau des rapports hôte/tumeur	11
III - FACILITATION IMMUNOLOGIQUE	1'
1 -Histoire	12
1-1 . La tumeur responsable de la Facilitation	12
1-2 . Facilitation : mode de rapport hôte/tumeur	13

2 - Données classiques 14.
2-1 . Facilitation active, passive et adoptive 14
2-2 . Facteurs de variation 15
2-3 . Tumeurs hétéro-, iso- et autogreffées 16
3 - Mécanisme 17
3-1 . Mécanismes théoriques possibles 17
3-2 . Arguments expérimentaux 17
3-2-1 . Modification primaire de la RI 18
3-2-2 . Protection secondaire de la cible 20
3-3 . Facilitation active 21
4 - Anticorps responsables 23
4-1 . Rôle des anticorsp 19S 24
4-2 . Rôle des anticorps 7 S 25
4-3 . Fragment de la molecule responsable 26
5 - Conclusions 27
IV - FACILITATION ET CANCER 28
1 - Arguments expérimentaux 28
1-1 . Arguments généraux 28
1-2 . Activité bloquante du sérum 29
1-3 . Facteur bloquant dans les tumeurs en croissance 31
2 - Arguments cliniques 33
2-1 . Troubles immunologiques et néoplasies 33
2-2 . Activité bloquante du sérum 33
2-3 . Facteur bloquant dans les tumeurs en croissance 37
3 - Conclusions 38
3-1 . Comparaison des arguments cliniques et expérimentaux 38
3-2 . La balance immunologique 39
V - CONCLUSION : FACILITATION ET IMMUNOTHERAPIE 41
1 -Tenir compte de la Facilitation spontanée 42
2 - Ne pas induire de Facilitation 43
3 - Chercher à utiliser la Facilitation 44
4 - Conclusion 45
RESUME 47
BIBLIOGRAPHIE 50

I - INTRODUCTION

Ce qui, dans les tumeurs cancéreuses, effraie le malade, irrite le médecin, intrigue le chercheur, c'est leur prodigieux potentiel de croissance; et les thérapeutes le savent bien qui soulignent l'importance d'un diagnostic précoce : traiter un cancer ce n'est en effet que réussir à le prendre de vitesse. Il semble donc que, sans résoudre le problème de la transformation maligne proprement dite, savoir pourquoi une cellule cancéreuse une fois apparue se met à proliférer, permettra peut-être une meilleure approche thérapeutique. Répondre à cette question ne saurait être l'ambition de ce travail; tout au plus espérons-nous contribuer à clarifier nos connaissances en ce domaine.

L'idée de considérer les cancers sous un angle immunologique remonte aux premiers âges de l'immunologie : dès le début du siècle BRIDGE réussit à immuniser des souris contre des carcinomes homotransplantés, par des injections d'extraits tumoraux (17). Mais ce n'est qu'en 1953 que FOLEY met en évidence les propriétés antigéniques des tumeurs chimio-induites vis-à-vis de leur hôte (31). Quatre ans plus tard, des travaux de PREHN et MAIN apparaît la notion d'antigènes de transplantation spécifiques de tumeur (78) : L'immunologie du cancer est alors réellement née et nous pouvons assimiler le cancer à une greffe incompatible.

Par la suite la démonstration a été apportée de l'existence d'antigènes spécifiques de tumeur dans de très nombreuses tumeurs chimio-induites ou virio-induites. Des arguments expérimentaux de plus en plus nombreux militent même en faveur de la présence de tels antigènes dans les cellules des tumeurs spontanées, y compris celles de l'homme. Or, classiquement, une greffe qui porte des antigènes étrangers au receveur est habituellement rejetée , c'est d'ailleurs par ce biais que PREHN et MAIN ont montré l'antigenicité des tumeurs induites par le méthylcholanthrène. Pourquoi, si elles peuvent être

assimilées à des greffes, les tumeurs cancéreuses ne sont-elles pas rejetées par l'hôte chez qui elles se développent? Pourquoi s'y développent-elles même avec cette exubérance qui nous déconcerte? C'est parce que cette situation semble paradoxale que nous essaierons de la comprendre à la lumière d'un phénomène lui aussi apparemment paradoxal, la Facilitation immunologique.

Si nous acceptons la définition donnée par G.A. VOÏSIN en 1970, la Facilitation immunologique est ce "mécanisme par lequel un anticorps ou une réaction immunitaire assure la persistance de l'antigène correspondant et l'intégrité des structures cytologiques qui le supportent et l'empêche d'induire ou de subir une réaction immunitaire de rejet"(99). Ce qui frappe dans ce phénomène c'est qu'il s'oppose en tout point à la conception selon laquelle les mécanismes immunologiques de l'hôte ont pour résultat de le protéger de ce qui lui est étranger. Ici aucontraire c'est le corps étranger qui est protégé et c'est l'hôte lui-même qui en assure la sauvegarde. Nous comprenons donc qu'une telle réaction, à l'égard d'antigènes tumoraux puisse assurer le développement des cellules qui les portent: non seulement l'hôte ne les éliminera pas mais il participera à leur expansion et par là à sa propre destruction. Comment et dans quelles conditions? C'est l'objet de ce travail que de tenter de le préciser.

Nous étudierons successivement les rapports entre cancer et immunité, la Facilitation immunologique, le rôle possible de la Facilitation dans le développement des tumeurs cancéreuses et nous verrons enfin les conséquences de l'existence de ce phénomène dans l'attitude thérapeutique à adopter vis-à-vis du cancer.

ꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥ

II - CANCER ET IMMUNITE

La notion de Facilitation immunologique nous l'avons vu se définir par rapport à la notion de rejet immunologique. Ces deux phénomènes ont en commun les antigènes vis-à-vis desquels ils s'exercent. Il nous faut donc d'abord étudier ceux-ci afin de planter le décor dans lequel se dérouleront les évènements immunologiques dont dépend le devenir de cellules tumorales. Nous examinerons ensuite rapidement les modalités de la réaction de rejet et nous citerons enfin les mécanismes qui ont pu être proposés pour en expliquer l'inéfficacité vis-à-vis de la plupart des tumeurs cancéreuses.

1. STRUCTURE ANTIGENIQUE DES TUMEURS

1 -1 Mise en évidence, définition, rapports avec les antigènes d'histocompatibilité

Les antigènes spécifiques de tumeurs ont été mis en évidence dans des sarcomes induits chez la souris par un carcinogène chimique, le méthylcholanthrène, c'est le résultat des expériences de PREHN et MAIN que nous avons déjà évoquées. Grace aux travaux de nombreux auteurs s sur des tumeurs chimio- et viro-induites et spontanées la notion d'Antigène de transplantation spécifique de tumeur a été précisée et définie comme "des macromolécules présentes dans les cellules tumorales et absentes des cellules normales du même individu et vis-à-vis desquelles des réactions immunologiques peuvent être démontrées par des techniques de transplantation" (35). Mise à part leur localisation spécifique existe-t-il une différence entre de tels antigènes et les antigènes d'histocompatibilité? La tentation est grande en effet de les rapprocher: tous deux sont des antigènes de membrane pouvant susciter à la fois des réactions d'immunité cellulaire qui détruisent les cellules qui les portent et la formation d'anticorps humoraux (4). Sommes-nous en présence de deux systèmes indépendants ou, au contraire, de deux systèmes s'influençant l'un l'autre, ou même de deux systèmes identiques ?

Il est remarquable que les souris qui présentent avec une grande fréquence des leucémies spontanées dues au virus de GROSS sont toutes H-2^k (4). MOTTA a également démontré que l'apparition d'an-

tigènes spécifiques de tumeurs agit sur l'expression d'antigène d'histocompatibilité normaux en déprimant celle des uns et en renforçant celle d'autres (4). En ce qui concerne l'homme, AMIEL a montré la fréquence significative de l'association d'un antigène du système H-LA et de la maladie de HODGKIN (3). Il semble donc que si l'identité des deux système d'antigènes ne peut être affirmée une certaine parenté ou du moins une relation existe entre eux.

1 - 2 Antigènes spécifiques de tumeur dans les tumeurs expérimentales

1-2-1 : Les antigènes associés aux tumeurs chimio-induites sont spécifiques de la tumeur et non du carcinogène utilisé. Ils induisent des réactions à médiation cellulaire comme la réaction de rejet, ainsi que la formation d'anticorps humoraux cytotoxiques et non cytotoxiques in vitro. Ils sont localisés sur les membranes et décelables par immunofluorescence (1) (9). Il existe parallèlement dans les tumeurs chimio-induites des antigènes tumoraux communs à plusieurs types de cellules tumorales dont l'existence a été trouvée dans les cellules embryonnaires..Ces antigènes, réprimés dans les cellules adultes normales réapparaîtraient lors de la transformation maligne (9).

1-2-2 : SJÖGREN en 1961 a montré l'existence d'antigène spécifique de tumeur chez la souris dans des tumeurs induites par le virus du Polyome (35). Ces antigènes des tumeurs virio-induites se différencient de ceux des tumeurs chimio-induites par le fait qu'ils sont communs à toutes les tumeurs induites par le même virus et différents de celles induites par des virus différents (35).

Les antigènes des tumeurs induites par les virus à ARN semblent être l'expression de la persistance de l'information génétique du virus et dans certains cas les antigènes du virus lui-même (4). Les virus à ADN induisant des tumeurs où deux types d'antigènes sont décelés. Un antigène d'apparition précoce semble être sous la dépendance du génome viral mais différent des antigènes viraux. D'autres antigènes, d'apparition plus tardive pourraient être des antigènes de la capside inclus dans la membrane cellulaire (4).

1 - 3 Antigènes spécifiques de tumeur dans les tumeurs spontanées

En 1966 Klein démontre l'existence d'anticorps sériques dirigés contre les membranes des cellules tumorales de malades atteints de lymphome de Burkitt (35). C'est la première fois que des antigènes tumoraux spécifiques sont mis en évidence chez l'homme. Par la suite des réactions d'immunité cellulaire et d'immunité tumorale ont été démontrées vis-à-vis de plusieurs néoplasmes humains (44) : neuroblastomes (37), mélanomes (41), carcinomes mammaires (6), carcinomes du côlon du testicule, de l'endomètre, de l'ovaire et différents sarcomes (41). Ces résultats laissent penser que, comme les tumeurs animales, les cancers humains possèdent des antigènes spécifiques de tumeur. Des réactions croisées existent entre des tumeurs de même type histologique (41).

Amiel a établi une revue des antigènes associés aux tumeurs rencontrées en pathologie humaine (4). Nous ne ferons donc que les citer :

- l'αfoetoprotéine, normalement synthétisée par le foie embryonnaire mais non par le foie adulte, est trouvée dans le sérum de malades atteints d'hépatomes primitifs, et dans les tératomes malins de l'enfant (94).
- l'antigène carcinoembryonnaire peut être également trouvé dans le sérum de malades porteurs de cancers digestifs et les cellules embryonnaires des organes digestifs. Il est absent des mêmes cellules chez l'adulte normal (90).
- Dans les leucémies aiguës il existe un antigène commun aux différentes cellules de leucémie aiguë chez l'homme.
- Dans le mélanome malin ont été mis en évidence un antigène de membrane spécifique de tumeur et un antigène cytoplasmique commun à différents mélanomes (15).
- On a trouvé dans les tumeurs cérébrales un antigène carcinofoetal glial (93).
- Plusieurs anticorps ont été trouvés dans le sang de malades atteints de lymphome de BURKITT et de cancer du rhinopharynx.

Certains de ces anticorps sont communs aux deux affections suggérant une communauté antigénique entre les deux tumeurs, cliniquement sans rapport, mais associées à l'herpès virus d'EPSTEIN BARR (26)

- Une parenté entre les cancers mammaires humains et murins est démontrée par la présence chez des femmes porteuses de cancer du sein d'anticorps neutralisant le virus associé aux tumeurs mammaires de la souris (46).
- Enfin un antigène vraisemablablement viral semble commun à différents sarcomes humains.

Si l'on ne peut que dans de rares cas, peut-être eux-mêmes appelés à se raréfier encore, parler d'antigènes spécifiques de tumeur au sens propre, la preuve est faite de l'existence d'antigènes associés aux tumeurs humaines. Comme les tumeurs animales elles sont donc aptes à déclencher les réponses immunologiques de l'hôte qui les héberge.

2. LA REACTION DE REJET IMMUNITAIRE

Des similitudes frappantes entre les modalités du rejet des allogreffes et celles du rejet des tumeurs (35) permettent d'impliquer cette réaction dans la protection de l'organisme contre le développement de processus cancéreux attribuée par THOMAS avant BURNET à des mécanismes immunologiques.

L'augmentation de la sensibilité aux tumeurs des animaux soumis à des traitements déprimant les réactions à médiation cellulaire (35), la destruction des cellules cibles par des lymphocytes in vitro et le transfert passif de la capacité de rejeter les allogreffes par les cellules lymphoïdes ont donné à l'immunité cellulaire un rôle primordial. Il semble cependant que les anticorps sériques puissent intervenir dans cette réaction.

2 -1 Rôle des cellules immunes

Les cellules lymphoïdes sont donc au premier plan et parmi elles deux types se partagent les rôles, inégalement semble-t-il.

Les lymphocytes sont les acteurs principaux du moins reconnus par la plupart des auteurs. Chez la souris les lumphocytes cytotoxiques appartiennent aux cellules thymodépendantes. CERROTINI et BRUNER ont en effet montré que l'activité cytotoxique in vitro d'une population de cellules spéniques immune est abolie après destruction sélective des lymphocytes T par du sérum anti- $_{.\theta}$ en présence de complément . Ces auteurs ont également réalisé l'inhibition de la croissance d'une allogreffe tumorale chez des souris irradiées, par transfert de lymphocytes T sensibilisés (22). Selon le travaux de WILSON (35) un seul lymphocyte immun peut tuer une cellule cible mais seule une faible fraction (10%) des lymphocytes d'un animal immunisé est sensibilisée à l'antigène correspondant.

Le rôle des macrophages est plus contesté. Il semble cependant qu'ils soient capables de tuer les cellules tumorales s'ils possèdent, fixés à leur surface, des anticorps cytophiles, la phagocytose survenant plus tardivement (1). La sensiblisation de macrophages peut être réalisée par contact avec des cellules spléniques d'animaux hyperimmunisés, et lorsqu'ils sont mis en présence des cellules tumorales spécifiques, ils subissentdes modifications ultra-structurales importantes. Selon les auteurs c'est dans cette modification structurale lors du contact avec la cellule cible que réside la spécificité de l'action des macrophages : après cette transformation, ces macrophages deviennent capables de tuer toute une variété de cellules (1).

Quelques soient les rôles respectifs de ces deux cellules, le mécanisme par lequel elles assurent la destruction spécifique des cellules cibles, reste obscur. Selon ROSENAU (80), deux étapes se succèdent, la fixation des deux protagonistes précédant de quelques heures la destruction de l'un par l'autre. La fixation serait sous la dépendance d'anticorps présents en faible quantité à la surface des immunocytes (35).

Quant à l'activité cytotoxique proprement dite on ne l'explique encore que par des hypothèses dont la plus satisfaisante consiste en la libération d'un facteur toxique non spécifique, après que la reconnaissance et le contact spécifique ont été réalisés. Cette hypothèse propose, pour rendre compte de l'étroite spécificité du phénomène, soit la libération d'une très faible quantité de substance toxique, immédiatement captée par la cellule cible, soit l'existence de quelque inhibiteur dans les cellules syngéniques, les protégeant de la destruction, soit une spécificité du facteur toxique, non encore mise en évidence (35).

2 -2 : Rôle des anticorps circulants .

Le rôle des anticorps sériques est loin d'être reconnu par tous les auteurs à cause de leur incapacité habituelle à transférer une réaction de rejet. Cependant KINSKY et col. ont réalisé la destruction complète de cellules de sarcome SaI greffées à des souris IC, 24 heures après l'injection de sérum IC anti-SaI. Alors que les greffes de ce sarcome prennent à presque 100% chez les souris IC l'injection du sérum en a réduit la prise à presque 0% (56). Un effet similaire a été obtenu par VOISIN et col. avec des fractions riches en anticorps de la classe IgG_2 (99). Il semble en outre que les anticorps puissent jouer un rôle dans la défense antitumorale dans la mesure où ils sont capables de neutraliser des virus oncogènes (2).

2 - 3 : Action synergique des cellules et des anticorps

Finalement l'opposition entre immunité à médiation cellulaire et à médiation tumorale n'a peut-être pas lieu d'être et une action synergique des deux réponses paraît vraisemblable. L'argument le plus significatif en faveur de cette hypothèse réside en le fait que des doses de cellules immunes et de sérum, sans action isolément sur le sarcome BP8, en inhibent la croissance lorsqu'elles agissent simultanément (12).

Dans certains cas les cellules sont aidées par les anticorps; rappelons à cet égard le rôle vraisemblable des anticorps dans la reconnaissance des cellules cibles par les cellules immunes ou la sensibilisation des macrophages nécessaire à leur action cytotoxique. Dans d'autres circonstances ce sont les cellules qui viennent en aide aux anticorps ; l'augmentation de perméabilité vasculaire associée aux réactions d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire pouvant ouvrir la voie des antigènes cibles aux molécules d'anticorps cytotoxiques et de complément (99)(56).

Nous venons de voir les instruments, les modalités et les mécanismes possibles de la réaction de rejet immunitaire telle qu'elle peut être révélée vis-à-vis d'antigènes tumoraux dans certaines conditions expérimentales. Il nous faut maintenant essayer de comprendre pourquoi cette machinerie complexe et redoutable lorsqu'elle s'attaque à des cellules normales est impuissante devant des cellules cancéreuses in vivo.

3. LE PHENOMENE D'ECHAPPEMENT

3 -1 : Régulation des mécanismes de rejet

Le rejet immunologique, comme tout phénomène biologique, est soumis à un faisceau d'influences encore mal déterminées qui modulent son activité. Il est clair maintenant que l'immunité cellulaire varie chez chaque individu en fonction de facteurs liés à la présence, l'absence ou la taille de la tumeur vis-à-vis de laquelle est elle dirigée.

Dès le début de la croissance tumorale, apparaît une réponse spécifique à médiation cellulaire. Cependant quand la masse tumorale atteint une taille voisine de 7mm, cette actitivé disparaît totalement (60)(11).

Les mécanismes cellulaires entrent alors dans une phase d'éclipse, abolie par l'ablation chirugicale de la tumeur et qui semble bien spécifique. En effet la réapparition spontanée de l'immunité cellulaire une vingtaine de jours après l'ablation de la tumeur n'est pas affectée par l'inoculation d'une autre tumeur syngénéique à évolution rapide et sans rapport avec la prénière (11). Le délai de réapparition des réactions cellulaires peut être raccourci par l'injection à l'animal de ses propres cellules tumorales, trypsinées, irradiées et congelées, 4 jours après l'intervention (11) (60). Il est intéressant de rapporter les résultats de HEPPNER selon lesquels la chirurgie factice (extirpation de la tumeur, puis réimplantation au même endroit) aurait les mêmes effets que l'ablation véritable. L'auteur propose pour expliquer ce fait une stimulation antigénique due à la libération dans la circulation d'antigènes mobilisés par l'intervention chirurgicale. (45);.

De ces résultats la réaction de rejet apparaît soumise à une forme de régulation qui se traduit par son inhibition complète. Dans d'autres circonstances une réponse cellulaire active a été décelée chez des animaux porteurs de tumeur en phase de croissance (58). Pour expliquer pourquoi cette réponse reste inefficace, il nous faire appel à ce qu'il est convenu d'appeler les mécanismes d'échappement.

3 -2 : Les mécanismes d'échappement

Selon KLEIN qui en a établi une revue (58) les mécanismes d'échappement peuvent intervenir à trois niveaux :

3 - 2 - 1 - Au niveau de la cellule tumorale d'abord,, l'immunorésistance pourrait être aux réactions cytotoxiques ce qu'est la résistance aux antibiotiques des bactéries. Par ailleurs un mécanisme de sélection permettrait la survie des cellules tumorales possédant une faible antigénicité.

Plus intéressant est le phénomène de modulation antigénique mis en évidence par BOYSE et col. (16) où les antigènes TL+ portés par les cellules leucémiques disparaissent en présence d'anticorps cytotoxiques anti TL+, les cellules devenant alors insensibles à l'action de ces anticorps en présence de complément. Des résultats analogues ont été obtenus avec des fibroblastes de hamster transformés par le virus Sv 40 (27).

3 -2 - 2 - Au niveau de l'hôte se situe la tolérance telle que l'entend MEDAWAR c'est-à-dire l'induction par un antigène d'un état de non réactivité spécifique vis-à-vis de cet antigène. Ce mécanisme trouverait son illustration dans les tumeurs induites par des virus à transmission verticale ou très précoces tels que le virus de BITTNER ou le virus de GROSS. Toujours au niveau de l'hôte, les états de dépression immunitaire globale sont bien connus en clinique pour favoriser l'apparition de divers types de néoplasies.

3 - 2 - 3 - Au niveau des rapports entre l'hôte et la tumeur se situe la Facilitation immunologique que nous allons étudier maintenant. Ce phénomène, nous l'avons dit, assure la persistance d'un antigène et le protège ou l'empêche d'induire une réaction immunitaire de rejet. Il peut donc bien remplir les conditions d'un phénomène d'échappement et nous verrons plus loin les arguments qui permettent de penser, avec E. KLEIN, que les interactions entre les anticorps sériques et les cellules immunologiquement compétentes jouent vraisemblablement un rôle important dans le destin des cellules portant des antigènes tumoraux (58).

ꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏ

III - FACILITATION IMMUNOLOGIQUE

Après avoir décrit les phénomènes parmi lesquels elle prend place, nous pouvons maintenatn examiner plus en détail la Facilitation immunologique. A travers une rapide étude historique nous essaierons de mieux comprendre la conception actuelle du phénomène. Nous décrirons ensuite les données classiques telles que modalités des différents types de facilitation et facteurs de variation. Puis nous tenterons d'analyser les mécanismes susceptibles de rendre compte des résultats expérimentaux. Nous discuterons enfin le problème de la classe immunoglobulinique des anticorps responsables.

1 . HISTOIRE

Nous pouvons diviser l'histoire de la Facilitation immunologique en deux périodes . La première correspond aux études qui ont cherché à attribuer la responsabilité du phénomène, à la tumeur elle-même. La deuxième commence au moment où la Facilitation a été comprise comme une forme particulière des relations entre l'hôte et la tumeur. De cette conception découle l'extension du concept aux tissus non tumoraux et sa compréhension comme un phénomène immunologique général, sans rapport privilégié avec les tissus cancéreux (98)(99) (100).

1 - 1 - La tumeur responsable de la Facilitation

Les premières observations d'une réaction de Facilitation remontent aux premières études immunologiques des tumeurs cancéreuses, que nous avons évoquées dans l'introduction,où BRIDRÉ cherchait à immuniser des souris contre des carcinomes par des injections d'extraits tumoraux (17). Beaucoup d'autres auteurs ont suivi la même voie avec plus ou moins de bonheur. La même année, en 1907,FLEXNER et JOBLING obtenaient des résultats inattendus : par un traitement analogue non seulement l'immunisation échouait mais la tumeur greffée après prétraitement du receveur, se développait avec une intensité remarquable (29)(30).

Il fallut attendre un quart de siècle pour qu'une analyse du phénomène soit entreprise par CASEY. Cet auteur facilitait le développement de diverses tumeurs, chez le lapin et la souris, par prétraitement des receveurs à l'aide d'extraits de tissu tumoral. Il chercha donc à caractériser le facteur qu'il nomma XYZ et qui semblait contenu dans les cellules tumorales. De ses travaux que nous ne détaillerons pas nous retiendrons les résultats principaux :

Il existe dans de nombreuses tumeurs des facteurs XYZ, extractibes des cellules tumorales tuées qui, injectées au moins 10 jours avant une greffe des mêmes cellules que celles desquelles ont été isolés ces facteurs, sont responsables de l'aug mentation du nombre de prises des tumeurs, de leur taille, du nombre des métastases et de la mortalité des animaux. Ces facteurs sont spécifiques de la tumeur et sont présents dans les tissus cancéreux mais absents dans les tissus normaux. L'état de plus grande susceptibilité aux tumeurs, induit par ces facteurs peut persister jusqu'à plusieurs mois après le traitement (99).

L'idée d'un "principe actif" de la facilitation, renfermé au sein des cellules malignes s'est affaiblie avec les expériences de SNELL qui, bien que destinées elles aussi à isoler le facteur facilitant des tumeurs, ont montré par l'étude des différentes combinaisons entre 9 tumeurs greffées à 7 lignées de souris que le résultat dépendait de la combinaison entre l'hôte et le tissu utilisépour le prétraitement (85). Cependant en 1954 après avoir montré que la Facilitation s'observait lorsque les antigènes des cellules tumorales indigènes d'une lignée différent de ceux de la lignée receveuse par le locus H-2, SNELL concluait à l'existence d'un produit du locus H-2 comme substance facilitante (84)

1 -2 - <u>La Facilitation : mode derapport entre l'hôte et la tumeur</u>

La deuxième période de l'histoire de la Facilitation commence réellement avec la démonstration par KALISS que la facilitation peut être obtenue chez un animal neuf par injection du sérum d'un animal isogénique, activement traité pour faciliter une tumeur

allogénique (53)(54). Le facteur facilitant est donc contenu dans le sérum et KALISS montre que c'est probablement une γ-globuline (52). MÖLLER établit la spécificité de la Facilitation ainsi obtenue et démontre la relation entre le degré de l'effet observé et les antigènes de transplantation portés par la tumeur. L'effet est grand lorsque les anticorps injectés sont dirigés contre tous les antigènes de la tumeur absents chez l'hôte, modéré ou nul quand les anticorps ne sont dirigés que contre quelques uns (70). La Facilitation n'est donc pas une phénomène lié à la tumeur elle-même, elle représente une modalité particulière des relations entre hôte et antigènes. Elle peut donc sortir du cadre de l'immunologie des tumeurs et être étendue à tout le domaine de l'immunologie de transplantation et, peut-être même, à des antigènes non tissulaires (99). Mais là n'est plus notre propos.

2. DONNEES CLASSIQUES

2 - 1 - Facilitation passive, active et adoptive

Avant d' entreprendre l'étude des mécanismes de la Facilitation, nous rappellerons les données classiques, établies pour ce que les auteurs anglosaxons appelaient "enhancement phenomenon" c'est-à-dire la Facilitation limitée aux tumeurs cancéreuses. C'est en effet dans ce domaine que les bases du phénomène ont été établies.

Nous savons donc que les tumeurs se développant habituellement dans une seule lignée d'animaux. Lorsqu'elles sont transplantées chez des animaux adultes allogéniques, elles poussent pendant quelque temps puis disparaissent. Une seconde greffe de la même tumeur ne prend pas du tout: une réaction immunitaire typique s'est développée. Cependant, si le receveur est d'abord immunisé par des injections de tissu tumoral tué, une greffe de cellules tumorales vivantes non seulement n'est pas rejetée de façon accélérée, mais se développe rapidement et dans certains cas persiste jusqu'à la mort de l'animal (47). Le résultat ainsi obtenu est ce qu'il est convenu d'appeler la Facilitation active. Lorsque, comme nous l'avons vu, le sérum d'un animal immunisé par le tissu tumoral tué, injecté à un animal

normal de la même souche facilite le développement d'une greffe de la même tumeur nous observons une Facilitation passive. Il est possible de réaliser la facilitation d'une tumeur par une autre méthode : le transfert des cellules lymphoïdes d'une souris activement facilitée est capable de conférer à une souris isogénique la même propriété. C'est alors la facilitation adoptive (69).

2 - 2 : Facteurs de variation

Une revue des facteurs influençant la Facilitation a été établie par VOISIN (99). Nous ne ferons donc qu'en reprendre les principaux :

a) Les méthodes d'immunisation induisant le plus facilement la Facilitation active sont celles qui utilisent des produits préparés par des traitements provoquant la libération d'antigènes solubles. Aussi les suspensions, les extraits aqueux, les surnageants ou les lyophilisats sont les produits les plus efficaces. La meilleure voie d'introduction de l'antigène est la voie intraveineuse.

b) Les sérums utilisés pour réaliser une facilitation passive doivent provenir d'animaux isogéniques activement immunisés et d'une constitution génétique identique à celle du futur receveur vis-à-vis de la tumeur. Un résultat maximum est obtenu quant le sérum est administré entre 7 jours avant et 3 jours après la greffe. La voie d'introduction du sérum semble sans importance.

c) En ce qui concerne la nature des tumeurs greffées, elles peuvent être divisées en trois groupes :

- les sarcomes ascitiques BP8 des souris C3H répondent en fonction de la dose de sérum utilisé : de faibles quantités induisent une réaction de Facilitation alors que de fortes doses induisent une réaction de rejet.
- Les tumeurs du type sarcome IA ne sont sensibles qu'à l'effet facilitant des immun-sérums qui sont impuissants à en inhiber la croissance.
- Le groupe des leucémies rassemble des processus malins vis-à-vis desquels le sérum ne possède qu'une action inhibitrice.

Cette classification n'est pas absolue puisque l'on a montré qu'il est possible de faciliter des leucémies si le rapport quan-

tité de sérum/ nombre de cellules est suffisant. D'une façon générale il existe une relation entre Facilitation et résistance des cellules tumorales à l'effet cytotoxique du sérum in vitro, alors que l'action inhibitrice du sérum in vivo est liée à la sensibilité de la tumeur à l'action cytotoxique du sérum in vitro.
d) Espèce et souche du receveur sont également des facteurs de variation mais finalement, à travers les relations immunogénétiques entre donneur et receveur. Par contre le sexe du receveur intervient car les femelles développent - à cause de facteurs hormonaux vraisemblablement - une réponse immunitaire plus forte, qu'il s'agisse de la réaction de rejet ou de la réaction de facilitation.
e) les relations immunogénétiques entre donneur et receveur apparaissent comme les éléments de variation les plus déterminants. La Facilitation n'est réalisée, en effet, qu'à travers des barrières d'histocompatibilité relativement faibles. Une trop grande différence de constitution génétique entre donneur et receveur aura pour résultat une réaction de rejet telle qu'elle masquera tout effet de la Facilitation.

2 - 3 - Tumeurs hétéro-, iso- et autogreffées

Tous les résultats que nous venons d'énoncer ont été obtenus par des expériences mettant en jeu des allogreffes tumorales mais la facilitation n'est pas propre aux systèmes allogéniques comme le montrent les études faites sur des tumeurs hétéro-, iso- ou même autogreffées.

PIKOVSKI et SCHLESSINGER ont ainsi réalisé la facilitation de tumeurs hétérogreffées en réussissant la greffe de tumeurs murines chez des rats préparés par des injections de matériel provenant de tissus de souris (76) (77).

CASEY a fait la première expérience de facilitation d'une tumeur isogénique par prétraitement du receveur à l'aide de préparations de tissu tumoral. Enfin WEISS a facilité des tumeurs autogreffées par retransplantation d'une partie de la tumeur originale ou par injection d'extraits de cette tumeur (106).

3. MECANISME

L'étude du mécanisme de la facilitation immunologique ne peut, aujourd'hui encore, que se résumer à la discussion des phénomènes capables d'en rendre compte. Nous verrons d'abord quels sont les mécanismes théoriques possibles; nous rapporterons ensuite quelques uns des arguments expérimentaux les plus significatis en faveur de l'une ou l'autre de ces possibilités. Enfin nous envisagerons les problèmes soulevés par la Facilitation active.

3 - 1 - Mécanismes théoriques possibles

Les mécanismes théoriques possibles ont été particulièrement clairement énoncés par VOISIN. Nous reprendrons donc les grandes lignes de son analyse (99). En ce qui concerne le niveau d'action, les anticorps facilitants peuvent intervenir dans le cycle immunitaire, soit au niveau de l'arc afférent par lequel l'information antigénique gagne les centres immunologiques depuis le lieu du stimulus antigénique, soit au niveau du centre immunologique lui-même, qui élabore à partir de l'information antigénique les médiateurs de la réponse immunitaire , soit au niveau de l'arc éfférent, par lequel anticorps et cellules sensiblisées gagnent la cible, soit enfin au niveau des cellules cibles, où se produit le résultat de la réponse immunitaire.

Par ailleurs, les anticorps facilitants peuvent agir en modifiant la réaction immune (immunodépression ou immunodéviation primaire) ou secondairement par la protection des antigènes cibles face à une réaction de rejet déjà initiée (immunoprotection). Chacun de ces deux types d'intervention peut agir à l'un des niveaux du cycle immunitaire.

3 - 2 - Arguments expérimentaux

Pour trancher entre ces possibilités théoriques, nombre d'expériences ont été réalisées; des faits qui en découlent nous retiendrons les plus significatifs. Nous adopterons ici encore

la démarche et la terminologie de VOISIN (99) en exposant la mise en évidence, le niveau d'action et le mécanisme de chacune des deux éventualités : Modification de la réponse immunitaire et protection de la cible.

3 - 2 - 1 - Modification primaire de la réponse immunitaire par les anticorps facilitants.

Il peut s'agir d'immunodépression primaire ou d'immunodéviation primaire de la réponse où les anticorps détournent la réaction des mécanismes de rejet vers ceux de la Facilitation.

a) La réalité d'un tel mécanisme est suggéré par les résultats de SNELL (86) qui montrent que la Facilitation d'une allogreffe tumorale s'accompagne de la dépression de l'immunité cellulaire et de la formation d'anticorps hémagglutinants. Cette dépression n'est cependant pas une abolition et, en même temps que des tumeurs sont facilitées, on peut montrer la persistance d'une immunité à médiation cellulaire. On peut donc penser que si cette dépression porte principalement sur la réponse cellulaire le résultat sera une réaction de rejet moins intense et une déviation de la réponse immunitaire vers la réaction de Facilitation.

b) Le niveau d'action de cette dépression peut être afférent ou central.

- En faveur d'une inhibition afférente nous citerons les expériences de MÖLLER (71) qui ont montré que l'incubation de bactéries avec un immunsérum spécifique de ces bactéries diminue la formation d'anticorps dirigés contre ces bactéries lorsqu'elles sont injectées à un animal.

- En faveur d'une inhibition centrale un premier argument est présenté par TAKASUGI et HILDEMANN (87) (88). Ces deux auteurs examinent le résultat de l'injection de fractions chromatographiques contenant les anticorps facilitants d'un immunsérum après que la réaction de rejet a été initiée. Pour cela ils mesurent le taux de lymphocytes circulants et observent le devenir d'une allogreffe tumorale, chez des animaux non traités et traités 6 jours après la greffe par la fraction facilitante. Sur les 4 résultats possibles les trois qui nous intéressent sont :

1 - soit une augmentation du taux de lymphocytes + Facilitation
2 - soit une augmentation du taux de lymphocytes + rejet
3 - soit diminution du taux de lymphocytes + Facilitation.

La première hypothèse suggèrerait que l'anticorps protège les cellules cibles par une action efférente; la seconde hypothèse s'expliquerait par une inhibition afférente; la troisième possibilité serait en faveur d'une inhibition centrale, les anticorps empêchant les centres immunitaires d'élaborer une réaction de rejet.

Expérimentalement le résultat observé associe une décroissance du taux de lymphocytes circulants à la Facilitation de la tumeur, chez les animaux traités alors que chez les témoins la lymphocytose continue d'augmenter et une réaction de rejet se déclenche rapidement. Cette expérience suggère l'existence d'un mécanisme d'inhibition centrale. Pour éliminer l'hypothèse d'un blocage afférent, les auteurs ont réalisé l' amputation de la tumeur chez des animaux ayant reçu des anticorps facilitants La similitude des réponses en lymphocytes de ces animaux (facilités) et des animaux témoins (qui rejettent leur tumeur) démontre l'absence de nécessité d'un contact direct entre les lymphocytes périphériques et les cellules tumorales pour faire persister l'hyperlymphocytose. Ces résultats militent en faveur d'un blocage central.

Un autre point souligné par les mêmes auteurs va dans le même sens : les lymphocytes d'animaux non traités, rejetant leur tumeur, sont capables d'inhiber la croissance des cellules tumorales in vitro alors que les lymphocytes des anaimaux ayant reçu les anticorps facilitants en sont incapables.

TAKASUGI et HILDEMANN tirent des mêms travaux un argument supplémentaire. Dans leur système expérimental les anticorps facilitants semblent appartenir à la seule classe des IgG_2. Nous discuterons ce point plus loin. De ce fait ils concluent que le mécanisme de la facilitation doit se situer à un niveau central car, si une inhibition périphérique était à l'origine de la facilitation, les autres classes d'immunoglobulines présentes dans un immun sérum facilitant, (qui possèdent les mêmes spécificités) devraient être capables de réaliser la facilitation. Or elles ne le font pas. Il faut donc postuler, pour expliquer l'action

facilitante d'une seule classe d'anticorps, qu'il existe un mécanisme de reconnaissance des anticorps de cette classe. Cette reconnaissance ne peut être réalisée que par les cellules des centres immunologiques qui posséderaient un site de reconnaissance capable de différencier IgG_1 et IgG_2. Les différences les plus nettes entre ces deux types d'anticorps étant situées au niveau de leur fragment Fc c'est vraisemblablement par cette extrémité de la molécule qu'elles seraient reconnues (87).

A ce faisceau d'arguments, nous en ajouterons un dernier qui, bien qu'indirect est également démonstratif. HAUGHTON et NASH ont calculé que des doses d'anticorps inférieurs à 1% de celles qui séraient nécessaires pour masquer tous les sites antigéniques sont capables d'induire une immunodépression et une facilitation (in 99).

c) Quelque soit le niveau d'action des mofifications de la réponse immunitaire par les anticorps facilitants, immunodépression primaire ou immunodéviation primaire peuvent être expliquées par un mécanisme analogue. Dans le premier cas les antigènes tumoraux sont recouverts par les anticorps qui en empêchent la reconnaissance par les cellules immunocompétentes : elles perdent ainsi leur immunogénicité. Dans le second cas les anticorps, par un phénomène semblable de fixation peut-être sur les cellules immunocompétentes, pourraient induire la dépression sélective de la réaction de rejet.

3 - 2 - 2 - Protection secondaire de la cible : Immunoprotection

L'existence des mécanismes primaires que nous venons d'étudier n'est pas incompatible avec celle de mécanismes agissant secondairement, après que la réaction immunitaire de rejet a été induite et que les médiateurs de cette réaction ont été élaborés et libérés.

a) C'est le cas de la Facilitation réalisée par KALISS 10 jours après la greffe (49). D'une façon générale Facilitation et réponse de second set peuvent être démontrées chez le même animal (51).

b) Le niveau d'action de ce mécanisme semble bien être la cellule cible elle-même. En effet si des cellules de sarcome A sont incubées soit avec du sérum B normal, soit avec du sérum B anti-A, lorsqu'elles sont injectées respectivement sur les deux flancs d'un même animal B, seules les cellules incubées avec l'immunsérum se développent. La facilitation est due dans ce cas à la fixation des anticorps sur les antigènes de la cellule cible (70) (99). La même protection des cellules cibles a été réalisée par incubation avec un immunsérum, vis-à-vis de l'activité cytotoxique de lymphocytes immuns in vitro (38).

c) Deux mécanismes peuvent assurer un telle protection. Un mécaniseme de couverture de la cible par les anticorps semble le plus vraisemblable. En sa faveur militent les résultats de MÖLLER selon lesquels la facilitation franche d'une tumeur n'est réalisée que par des sérums dirigés contre tous les antigènes de la tumeur (70). On peutimaginer un autre mécanisme qui implique des modifications physiologiques mal définies, provoquées par le contact avec les anticorps facilitants et telles que les cellules cibles seraient indifférentes à la réponse hostile de l'hôte. La possibilité de l'existence de ces modifications est suggérée par l'accélération de la croissance d'une tumeur facilitée qui pourrait être une conséquence de modifications physiologiques ou métaboliques (50).

L'analyse des hypothèses et des arguments les étayant ne met pas en lumière une conception univoque et définitive d'un mécanisme capable d'expliquer le phénomène de la Facilitation immunologique. Aucun des résultats tendant à affirmer la réalité d'une de ces hypothèses n'élimine en même temps celle des autres. Il nous faut donc admettre la possibilité de plusieurs mécanismes agissant simultanément ou non et dont la Facilitation apparaît comme la résultante.

3 - 3 - Mécanisme de la Facilitation active

Il nous reste à discuter un dernier point : celui du mécanisme de la Facilitation active. Cet aspect nous intéresse direc-

tement puisque la facilitation des tumeurs spontanées , si elle existe, ne peut être qu'active. On peut l'imaginer comme faisant appel aux mêmes mécanismes, l'hôte fabriquant lui-même ses anticorps facilitants qui interviendraient de la même façon que dans la facilitation passive. Cependant la facilitation active diffère de la facilitation passive par le fait que l'hôte a déjà été en contact avec les antigènes des cellules tumorales. Les conditions dans lesquelles s'exprime la facilitation ne sont donc pas identiques

Rappelons nous le principe d'un phénomène décrit sous le terme d'immunodéviation : l'injection d'antigène en adjuvant complet de Freund induit la formation par l'animal qui la subit de réactions d'hypersensibilité retardée et d'anticorps fixant et ne fixant pas le complément. Au même traitement précédé de l'injection d'antigène sous forme soluble ou précipitée à l'alun, l'animal répond par la formation d'anticorps ne fixant pas le complément, accompagnée d'une dépression des réactions d'hypersensibilité à médiation cellulaire et de la formtion d'anticorps fixant le complément (8). Ce phénomène entraîne donc la dépression sélective des réponses dont nous avons vu qu'elles pouvaient être impliquées dans les phénomènes cytotoxiques de rejet. Ces résultats ont été obtenus avec des antigènes solubles et habituellement l'immunodéviation est le fait de ce type d'antigènes.

MILDENHALL et NELSON ont étudié par les titres d'hémagglutination et d'immunoadhérence du sérum, la réponse sérique de souris subissant soit une immunisation par un extrait d'antigènes solubles de sarcome A I, soit une greffe de sarcome, soit une immunisation par l'extrait tumoral puis une greffe de sarcome. Leurs résultats montrent que l'immunisation des souris par l'extrait de tumeur allogénique provoque la formation d'anticorps fixant le complément et d'anticorps hémagglutinants.

Les animaux n'ayant subi que la greffe tumorale produisent des anticorps fixant le complément et, en faible quantité, des anticorps hémagglutinants. L'immunisation par les extraits tumoraux suivie de la greffe tumorale conduit à la formation d'un taux élevé d'anticorps hémagglutinants alors que les anticorps

fixant le complément sont présents en faible quantité. En ce qui concerne l'allogreffe tumorale, sa croissance est nettement facilitée par le prétraitement par des antigènes tumoraux solubles (67). La Facilitation active apparaît, dans cette expérience, associée à la dépression des anticorps cytotoxiques alors que sont présents des anticorps hémagglutinants.

Ces résultats mettent en lumière une analogie frappante entre immunodéviation et facilitation active, et la tentation est grande de penser qu'elles sont toutes les deux, deux aspects d'un même phénomène (75) (98).

4. ANTICORPS RESPONSABLES

La nature des anticorps facilitants est aujourd'hui encore l'objet de discussions qu'aucun argument définitif n'est venu clore. Les études entreprises pour tenter de répondre à cette question, font appel aux propriétés physicochimiques, utilisées surtout dans les expériences chromatographiques sur colonne, ou aux propriétés biologiques des diverses classes d'immunoglobulines. Ainsi, les techniques de chromatographie sur DEAE-cellulose ou surSephadex permettent de séparer deux types d'immunoglobulines de poids moléculaires différents : Les immunoglobulines 19S qui correspondent aux IgM et les immunoglobulines 7S qui correspondant surtout aux IgG mais aussi aux IgA et aux IgE.

Les techniques d'hémagglutination renseignent sur le taux global d'anticorps d'un sérum sans être liées de façon nette à une classe d'immunoglobuline particulière. Les techniques de cytotoxicité faisant appel à la propriété de fixer le complément (l'hémolyse surtout) sont par contre plus spécifiques. Elles peuvent en effet être rattachées à deux classes d'Ig : les IgM et les IgG_2. VOISIN (104) (105) et KINSKY (56) ont montré que les anticorps cytotoxiques fixant le complément étaientimpliqués dans les réactions de rejet des greffes. Les techniques d'anaphylaxie enfin font, appel aux anticorps de la classe IgG_1 ou aux réagines (IgE).

On peut donc concevoir les anticorps comme répartis en deux grands groupes les anticorps cytotoxiques, fixant le complément et les anticorps non cytotoxiques, ne fixant pas le complément. Dans la première catégorie entrent les I9S (IgM) et les 7SY2 (IgG_2). Dans la seconde les 7SY1 (IgG_1) et les IgA.

En utilisant ces propriétés deux types d'expériences peuvent être réalisées : celles où l'on étudie les classes d'anticorps formés par un animal facilité et trouvés dans son sérum et celles où l'on tente d'induire une facilitation passive par injection de fractions riches en une seule classe d'anticorps.

4 - 1 - Rôle des anticorps 19S

Les premiers travaux ont été réalisés pour déterminer si les anticorps 7S et/ou 19S étaient responsables de la Facilitation. BUBENIK en 1965, en étudiant la capacité d'induire une facilitation par des fractions 19S et 7S a trouvé que ces deux types d'anticorps pouvaient être facilitants.. Cependant, il accorde un plus grand effet lytique aux 19S et un plus grand pouvoir facilitant aux 7S (18). En 1968, le même auteur conclutque les anticorps facilitants sont contenus dans la fraction 7S quand ceux-ci sont dirigés contre des antigènes de transplantation spécifiques de tumeur ou contre des antigènes de transplantation dépendant du locus H-2 (20). TAKASUGI et HILDEMANN ont montré que des souris porteuses de tumeurs facilitées, bien que les mécanismes de rejet soient bloqués, développent une forte réponse en anticorps sériques. La différence importante entre les souris traitées et non traitées porte sur la réponse en IgM : les animaux rejetant le sarcome allogreffé synthétisent une grande quantité d'IgM alors que les animaux porteurs de tumeurs facilitées n'ont qu'une réponse brève en IgM, mais un taux d'anticorps 7S supérieur à celui des témoins (88). L'unanimité des auteurs s'est faite progressivement pour nier tout pouvoir facilitant aux IgM et leur attribuer une action cytotoxique (91)(48)(87)(103) (7).

4 - 2 - Rôle des anticorps 7S

Si les auteurs sont d'accord pour attribuer la Facilitation aux anticorps 7S, la polémique est manifeste quand il s'agit de désigner qui des $7SY_1$. des $S7SY_2$ ou des IgA, en est responsable. Le désaccord porte surtout sur les $7SY_1$ et les $7SY_2$ et les conceptions de deux groupes d'auteurs s'opposent.

IRVIN et col. ont montré que la facilitation passive de leucémies EL 4 de la souris était possible par des fractions contenant des 7S Y_2 mais non par des fractions riches en 7S Y_1 (48) . TOKUDA et col. ont étudié le résultat sur un sarcome AI du prétraitement de souris par des fractions lentes ($7SY_2$) et rapides ($7SY_1$). Ils ont trouvé que l'activité facilitante était contenue dans les fractions lentes (92). TAKASUGI et HILDEMANN ont également rendu les seuls $7SY_2$ responsables de la facilitation du sarcome AI (87).

Contrairement aux travaux des auteurs précédents, ceux de VOISIN et col. attribuent aux $7SY_2$ le premier rôle dans la Facilitation (102) (103) (57). De l'étude des propriétés biologiques d'immunsérums de transplantation, ils concluent que les $7SY_2$ ne possèdent pas de propriété facilitante significative parce que les fractions riches en $7SY_2$ ne sont pas celles qui ont un pouvoir facilitant in vivo. Pour appuyer cet argument expérimental, VOISIN souligne que les $7SY_2$ sont impliquées dans les phénomènes de cytotoxicité (56). Il semble en effet paradoxal que des anticorps cytotoxiques soient en même temps protecteurs pour les mêmes antigènes. De cette discussion et de la superposition des deux activités facilitante et anphylactique des fractions d'immunsérums de transplantation, VOISIN fait des IgG_1 les candidats les plus sérieux dans la Facilitation, peut être avec les IgA (101).

TOKUDA et Mc ENTEE expliquent cette discordance, par des différences au niveau des protocoles expérimentaux utilisés. Si plusieurs classes d'Ig sont impliquées dans la Facilitation peut-être ont-elles des rôles différents : un anticorps intervenant pour

déprimer la réaction immunitaire de rejet, un anticorps différent interférant avec les réactions entre cellule immune et cellule cible (92) . De même selon TAKASUGI et KLEIN γ_1 et γ_2 participeraient à la Facilitation. Une plus grande affinité des γ_2 pour les cellules tumorales serait à l'origine de la Facilitation par γ_2 qu'ils ont observées (89).

Pour VOISIN enfin, plusieurs explications sont possibles. Les anticorps $7S\gamma_2$, cytotoxiques à forte dose pourraientêtre facilitants à très faible dose. Dans ce cas si la densité des anticorps fixés à la surface des cellules cibles est faible du fait de l'absence d'un nombre suffisant d'anticorps ou de sites antigèniques,les doublets d'anticorps nécessaires à la fixation du complément ne pourront se former et les anticorps,même cytotoxiques,auront peut être un effet protecteur pour la cellule cible, en masquant les sites antigéniques. La cellule tumorale ainsi recouverte d'anticorps verrait son immunogénicité déprimée et sa résistance vis-à-vis de lymphocytes immuns renforcée (103). Une autre explication porposée par VOISIN rejoint celle de TOKUDA et Mc ENTEE : les différences entre les résultats observés peuvent provenir de l'existence d'un double mécanisme dans la Facilitation. Un blocage au niveau des cellules cibles serait le fait des anticorps non cytotoxiques tandis qu'un blocage au niveau des centres immunologiques serait réalisé par des anticorps possédant des propriétés cytotoxiques (99). Nous retrouvons ici l'hypothèse de TAKASUGI et HILDEMANN proposant un mécanisme central reposant sur les IgG_2 que les cellules des centres immunologiques reconnaîtraient grâce à des sites spécifiques, par leurfragment Fc (87).

4 - 3 - Fragment de la molécule responsable

Il nous reste à étudier rapidement ce qui, dans la molécule d'anticorps est responsable de l'effet facilitant. C'est avant tout à CHARD que nous devons nos connaissances en ce domaine. Cet auteur a mis en évidence la capacité d'induire un état de facilitation immunologique in vivo de divers fragments

obtenus par la digestion enzymatique de molécules d'anticorps. Ainsi, sont facilitants les fragments Fab, obtenus par action de la papaïne, les fragments F (ab')2 obtenus par action de la pepsine et les fragments Fab' obtenus par action de la papaïne et de la cystéine. Par ailleurs, les leucémies de la souris EL 4 sont très sensibles à l'action cytotoxique des IgG2. A partir d'un sérum anti EL4, CHARD a isolé les anticorps 7S, et a montré leur pouvoir cytotoxique pour les cellules malignes EL4. Il a ensuite dégradé ces anticorps en fragments Fab et montré qu'ils étaient capables d'induire un état de facilitation (23) (24). Cet auteur a enfin mis en évidence que les fragments Fab ont en outre le pouvoir de bloquer spécifiquement l'action cytotoxique des immunoglobulines correspondantes non digérées (23).

5. CONCLUSIONS

La facilitation immunologique est la partie émergée d'un iceberg dans la partie immergée duquel s'enchevêtrent un ensemble de mécanismes complexes et encore mal compris. Si plusieurs explications peuvent en rendre compte c'est peut-être parce que chacune correspond à un mécansime particulier participant avec les autres au même phénomène. Si le rôle de plusieurs immunoglobulines a été montré, c'est vraisemblablement qu'elles interviennent à des niveaux différents. L'immunodépression primaire et l'immunoprotection secondaire semblent sous la dépendance du fragment Fab d'anticorps probablement les Ig G_1 ou les IgA mais peut-être aussi les IgG_2. L'inhibition centrale peut être sous la dépendance du fragment Fc d'anticorps activés par la fixation sur l'anatigène correspondant et présents en faible quantité. Ces anticorps sont vraisemblablement des IgG_2.

L'ensemble de ces mécanimes a pour résultante une force dirigée dans le même sens que la poussée d'Archimède et les mécanismes de rejet, comme la pesanteur, sont impuissants à faire sombrer l'iceberg.

ꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥ

IV - FACILITATION ET CANCER

Nous avons vu dans les chapitres précédents, que l'on pouvait admettre que les tumeurs portent à leur surface des déterminants antigéniques spécifiques de tumeurs vis-à-vis desquels l'hôte, chez qui elles se développement, est capable de répondre selon deux modes opposés. Que les tumeurs soient l'objet de mécanismes de rejet n'est plus à démontrer. Il n'est pas admis, par contre, par tous les auteurs que le phénomène de Facilitation immunologique dont nous avons montré l'existence et que nous avons étudié joue un rôle déterminant dans le développement des processus cancéreux. Nous nous proposons donc dans ce chapitre d'examiner les arguments permettant de penser qu'il en est bien ainsi.

1. ARGUMENTS EXPERIMENTAUX

1 -1 : Bien qu'indirect un fait est à souligner d'emblée. La Facilitation immunologique a été découverte à propos des tumeurs : rappelons seulement que la première observation d'un phénomène de facilitation concernait des tumeurs dont FLEXNER et JOBLING cherchaient à inhiber le développement par des techniques d'immunisation (29)(30). Les expériences qui ont été entreprises par la suite pour étudier la Facilitation ont toutes été réalisées avec un matériel tumoral. Si bien que le phénomène appelé "enhancement" par les auteurs anglosaxons a longtemps été le fait des seuls tissus malins. Il a fallu attendre 1957 pour que G.A. VOISIN en démontrant l'étroitesse d'une telle conception propose le terme de Facilitation immunologique pour désigner un phénomène qui déborde largement le domaine de la cancérologie et qui concerne la quasi totalité des tissus porteurs d'antigènes de transplantation. Il n'en reste pas moins que les cellules tumorales apparaissent comme le matériel facilitable par excellence. Il ne semble pas illicite d'en tirer un argument en faveur du rôle de ce phénomène dans le développement des processus malins.

Une expériences réalisée par BIOZZI est particulièrement intéressante pour étayer ce point de vue. A partir de souris SWISS, cet auteur a selectionné génétiquement deux lignées dont l'une est composée de souris bonnes productrices d'anticorps et l'autre de souris mauvaises productrices d'anticorps. Entre ces deux lignées, la différence porte sur l'activité des seuls lymphocytes B d'origine médullaire responsables de la synthèse des immunoglobulines; l'activité des lymphocytes T, d'origine thymique, impliqués dans les mécanismes de rejet des homogreffes est identique dans les deux lignées. L'expérience a consisté à greffer aux souris des deux lignées des cellules allogéniques de sarcome 180. La greffe prend chez 90% dss souris des deux lignées.

Chez les souris bonnes productrices d'anticorps le développement de la tumeur est très rapide et conduit à la mort de la totalité des animaux. Par contre, chez les souris mauvaises productrices d'anticorps, au 16e jour, s'amorce une régression du développement du sarcome qui devientcomplète, assurant la survie de la totalité des animaux. La seule différence entre les deux lignées résidant en leur faculté de synthétiser les anticorps , il est raisonnabble de penser que la synthèse d'un taux élevé d'anticorps est responsable de la facilitation de la croissance du sarcome. Le sarcome 180 est connu comme particulièrement sensible à l'action des anticorps facilitants. Il est donc probable que l'absence d'anticorps facilitants chez les souris mauvaises productrices a permis aux mécanismes de rejet d'éliminer la tumeur (13). Cette expérience met en lumière de façon remarquable la responsabilité possible des anticorps facilitants et peut fournir un modèle capable de rendre compte du phénomène d'échappement dont nous avons parlé précédemment.

1 - 2 - Activité bloquante du sérum

Nous avons vu que la Facilitation est un phénomène à médiation humorale qui, de ce fait, s'oppose classiquement à l'immunité de rejet, à médiation cellulaire principalement. Plusieurs auteurs ont étudié le sérum d'animaux porteurs de tumeurs se développant progressivement et ont mis en évidence une propriété de ces sérums capable d'expliquer les résultats de BIOZZI que nous venons de rapporter.

I. HELLSTRÖM , K.E. HELLSTRÖM et leurs collaborateurs ont montré que les lymphocytes d'animaux porteurs de tumeurs de différents types, lorsqu'ils sont mis en présence des cellules tumorales correspondantes in vitro, inhibent le développement de ces cellules tumorales en culture alors que ces lymphocytes sont incapables in vivo de protéger l'animal contre le processus tumoral. C'est l'épreuve d'inhibition des colonies. Ces auteurs ont montré l'existence de réaction d'immunité cellulaire par cette épreuve, dans des sarcomes induits par le méthylcholanthrène. Ils ont ensuite mis en évidence que le sérum des animaux porteurs de ces sarcomes inhibe l'immunité cellulaire réalisée par les lymphocytes des ganglions lymphatiques. Le sérum des mêmes animaux splénectomisés possèdent un pouvoir inhibiteur supérieur à celui des animaux soumis à une splénectomie factice (40). La démonstration du même phénomène a été faite également pour des tumeurs virio-induites telles que le sarcome de Moloney chez la souris (34) (36) (38), le papillome du lapin induit par le virus de Shope (33) (38) et le carcinome mammaire spontanée chez la souris (38). Cette inhibition de l'immunité cellulaire par le sérum semble spécifique en particulier en ce qui concerne le sarcome de Moloney (38).

Une autre expérience montre des résultats plus intéressants encore. I. HELLSTRÖM et K.E. HELLSTRÖM ont chez des souris Balb/c et A/Sn, induit par le virus de Moloney des sarcomes qu'ils ont étudiés au moyen de l'épreuve d'inhibition des colonies. La même dose a été inoculée à des souris adultes et à des souris de 21 jours au plus. Chez les premières, des tumeurs qui avaient commencé à se développer ont spontanément régressé; chez les secondes les tumeurs se dont développées progressivement entraînant la mort de leur hôte. L'étude du sérum de ces animaux a révélé que celui des animaux ayant permis le développement de la tumeur supprime l'inhibition des colonies tumorales in vitro par les lymphocytes provenant des ganglions lymphatiques des animaux ayant rejeté leur tumeur. Le sérum de ces dernières souris possède le même pouvoir mais seulement tant que les sacomes s'ont pas été rejetés.

Il semble donc que si des anticorps bloquants sont trouvés dans le sérum des animaux tant qu'ils portent des tumeurs en croissance, ces anticorps sont nécessaires au développement des tumeurs malgré la présence de lymphocytes sensibilisés contre les antigènes spécifiques de tumeur (36). Quand nous aurons ajouté que l'action cytotoxique des lymphocytes est identique dans les deux groupes de souris, il ne sera pas nécessaire de souligner l'analogie de ces résultats avec ceux de BIOZZI. Un dernier point est à remarquer dans ce travail : le sérum des animaux ayant rejeté leur tumeur, mélangé à celui des souris ne l'ayant pas rejetée diminue sensiblement l'effet de blocage de celui-ci. Celui-là pourrait contenir des anticorps différents mais de spécificité analogue qui, en se fixant sur les cellules cibles, pourraient gêner l'action des anticorps bloquants.

Des résultats comparables ont été rapportés par G. LESPINATS et M.F. POUPON concernant l'activité bloquante sur l'immunité cellulaire de sérum de souris atteintes de plasmocytomes (61).

1 -3 - Facteurs bloquants dans les tumeurs en croissance

Cette notion d'activité bloquante du sérum in vitro suggère la possibilité d'un phénomène d'autofacilitation permettant aux tumeurs d'échapper in vivo aux instruments de la réaction de rejet, pourtant efficaces in vitro. Cependant le blocage in vivo n'est pas démontré par les expériences prédédentes. C'est encore I. HELLSTRÖM et K.E. HELLSTRÖM qui ont montré que l'activité bloquante pouvait être éliminée d'un sérum par absorption de ce sérum sur les cellules tumorales spécifiques en culture (34) (81). SJÖGREN et col.ont montré que la lavage de telles cellules fournit un éluat contenant l'activité bloquante provenant du sérum (81). L'administration d'un éluat obtenu de cette façon a pour conséquence de faciliter la croissance de polyomes chez le rat (10). L'analyse de l'éluat possédant les propriétés bloquantes par SJÖGREN et col. suggère que le facteur responsable pourrait ne pas être des anticorps seuls mais des complexes antigène-anticorps. Deux fractions de poids moléculaire différent

peuvent en effet être séparées dans l'éluat. Une seule de ces fractions ne possède pas d'activité bloquante alors que les deux réunies sont actives. Il est possible que la fraction de faible poids moléculaire soit de nature antigénique et que la fraction de grand poids moléculaire soit un anticorps (81). Pour déterminer le niveau d'action de ces complexes, des lymphocytes sensibilisés ont été exposés à des complexes antigène-anticorps, puis lavés, puis mis en présence de cellules tumorales fraîches. Les lymphocytes ainsi traités perdent leur cytotoxicité vis-à-vis des cellules tumorales. KLEIN suggère donc que les complexes antigène-anticorps possèdent un effet immunosuppresseur direct sur les lymphocytes (59). Significatives également sont les expériences de RAN et WITZ qui ont étudié l'éluat de cellules tumorales, induites chimiquement par le benzo-a-pyrène, chez la souris. Dans cet éluat ils ont trouvé des anticorps qui se sont révélés être des IgG_2. Ils ont incubé l'éluat avec les cellules tumorales correspondantes puis ont injecté les cellules et l'éluat à des animaux syngéniques. La conséquence de ces manipulations a été une facilitation de la croissance des tumeurs, non obtenue avec des cellules non soumises à ce traitement (79).

La conclusion logique de ces expériences est que les cellules tumorales en croissance chez un animal sont recouvertes d'anticorps spécifiquement fixés sur les sites antigéniques de la membrane. Il semble donc licite de penser que la Facilitation joue bien un rôle dans le développement des tumeurs expérimentales d'autant plus que cette conclusion va à l'encontre de l'hypothèse de la modulation antigénique dont nous avons exposé précédemment le principe. En effet si des anticorps sont fixés sur les cellules tumorales en croissance, c'est bien que les antigènes tumoraux sont exprimés in vivo à la surface de ces cellules. La modulation antigénique, telle qu'elle a été décrite par BOYSE (16) n'est donc pas au premier plan des mécanismes permettant aux tumeurs cancéreuses d'échapper à l'action de l'immunité cellulaire.

2. ARGUMENTS CLINIQUES

Nous pouvons résumer les arguments expérimentaux que nous venons de discuter en quelques points : la Facilitation immunologique de tumeurs cancéreuses est le fait d'anticorps sériques qui sont capables in vitro d'inhiber l'activité cytotoxique des lymphocytes sensibilisés vis-à-vis des antigènes tumoraux et que l'on peut retrouver, fixés sur ces antigènes par lavage des tumeurs. Nous allons voir dans ce paragraphe que des résultats comparables peuvent être obtenus de l'étude des tumeurs malignes humaines observées en clinique.

2 - 1 - Troubles immunologiques et néoplasies

Une remarque préliminaire nous est fournie par une observation, bien connue des cliniciens et rapportée par GOOD (32). Chez des malades atteints de déficit immunitaire primitif, on a constaté une fréquence anormalement élévée d'affections malignes de toute nature, qu'il s'agisse de cancers solides de différentes localisations et de différents types histologiques, de leucémies ou de proliférations lymphoréticulaires malignes. Parallèlement chez les malades atteints d'affections malignes diverses, on a mis en évidence différents déficits immunitaires. Dans la maladie de Hodgkin le déficit porte sur la fonction des cellules T donc sur l'immunité cellulaire; dans les leucémies lymphoïdes chroniques l'activité des cellules B et T est déprimée aux stades précoces de la maladie.

De telles associations , si elles ne permettent pas d'établir de rapports étiologiques peuvent être considérés comme les témoins d'une relation existant entre système immunitaire et néoplasies chez l'homme.

2 - 2 - Activité bloquante du sérum

I. HELLSTRÖM et col. ont étudié dans différents types de processus cancéreux chez l'homme les réponses cellulaires et humorales de l'hôte. Ils ont montré que les lymphocytes des malades porteurs de tumeur inhibent la formation de colonies des

cellules malignes du même type de tumeur, contrairement à ceux des malades atteints d'affections non néoplasiques ou de tumeurs d'un type histologique différent. De plus des cellules normales, fibroblastes ou cellules épithéliales du même malade ne sont pas affectées par ses lymphocytes (39). Les réactions cellulaires de ces malades sont donc efficaces in vitro. Ces auteurs ont ensuite montré que le sérum de malades porteurs de tumeurs évolutives possède le pouvoir de bloquer in vitro l'inhibition des colonies de cellules malignes par leurs propres lymphocytes. Ce pouvoir bloquant du sérum est également trouvé quand les lymphocytes et le sérum sont prélevés chez des malades porteurs de tumeur du même type histologique que celui des cellules cibles, mais pas chez des malades porteurs d'une tumeur d'un type histologique différent (38) (42) (39) (21). VANKY et col. rapportent des observations analogues où le sérum inhibe la stimulation des lymphocytes par des cellules provenant de biopsies de différentes tumeurs humaines dont des sarcomes (95). MATHE, en étudiant le sérum de 5 femmes porteuses de métastases de choriocarcinomes, a observé que celui-ci contenait des agglutinines dirigées contre les leucocytes et les plaquettes de leur mari. Les greffes de peau du mari, réalisées chez ces malades ont été tolérées plus longtemps que normalement et ceci, d'autant plus que le taux d'agglutinines était élevé. Parmi les hypothèses proposées par l'auteur les anticorps pourraient être des anticorps facilitants et la tolérance aux greffes de peau fournirait un reflet de la tolérance vis-à-vis des antigènes du mari. On comprend les implications de cette hypothèse dans le développement du choriocarcinome (65).

D'autres résultats décrits par K. E. HELLSTRÖM et col. mettent en lumière de façon particulièrement frappante le rôle des facteurs bloquants du sérum, dans la croissance des tumeurs malignes humaines. En étudiant parallèlement l'activité de leur sérum sur les lymphocytes circulants vis-à-vis de leurs propres cellules tumorales et l'évolution clinique de leur tumeur ces auteurs ont montré que tous les malades examinés pouvaient être classés en quatre groupes différents.

Le premier groupe réunissait des malades dont le sérum possédait une activité bloquante lors du diagnostic de leur cancer. Trois à quatre semaines après l'élimintation chirugicale de leur tumeur l'activité bloquante de leur sérum avait disparu. Ces malades sont restés par la suite indemnes de toute manifestation cancéreuse. Le second groupe était composé de malades ayant subi l'ablation chirurgicale de leur tumeur mais dont le sérum manifestait une activité de blocage alors qu'aucun signe de rechute n'était cliniquementdécelable. Tous ces malades ont développé des métastases dans les semaines ou les mois suivants. Dans le troisième groupe les malades étaient atteints de cancers généralisé dès le diagnostic. Leur sérum a possédé une activité bloquante jusqu'à leur mort. Le quatrième groupe n'était constitué que d'un malade, porteur d'un mélanosarcome et son sérum était doué d'activité bloquante. Cette activité a disparu en même temps que la tumeur à commencé à régresser spontanément. Durant l'année d'observation qui a suivi aucune action du sérum, ni aucun signe de réapparition de la maladie n'ont pu être décelés (44). Ces résultats ont été également rapportés par BOURGOIN en ce qui concerne le mélanome malin qui possède la propriété exceptionnelle pour une tumeur maligne de régresser spontanément dans quelques rares cas, nous venons d'en voir un exemple.

Cette maladie est remarquable par les variations de l'immunité cellulaire et humorale parallèles à l'évolution clinique que trois stades, que nous ne décrirons pas , schématisent. L'immunité cellulaire spécifique n'est pas décelée au stade I alors qu'on peut la mettre en évidence aux stades II et III (15) (62). Le "tonus" immunitaire global reste cependant normal chez ces malades. Ainsi une stimulation non spécifique par la phytohémagglutinine produit une transformation lymphoblastique correcte. Seules les cellules tumorales sont incapables aux stades avancés de la maladie de déclencher la transformation lymphoblastique (66). Par contre des anticorps circulants dirigés contre un antigène membranaire spécifique, considéré comme un antigène de transplantation spécifique de tumeur peuvent être détectés en immunofluorescence au stade I en quantité notable. Au stade II leur taux décroît; au stade III ils ne sont plus retrouvés.

Si du sérum prélevé au stade I de la maladie et contenant des anticorps est testé vis-à-vis des cellules du même malade prélevées au stade III on obtient une fluorescence. La disparition des anticorps aux stades évolués ne s'explique donc pas par la perte de l'antigénicité des cellules malignes. Tout se passe comme si les anticorps au stade I bloquaient les sites antigéniques ou déprimaient la réponse cellulaire, leur disparition aux stades plus tardifs permettant à celle-ci de se manifester (15).

Une observation rapportée par NAGEL présente un intérêt considérable par la situation quasi-expérimentale d'un cas clinique. Il s'agit de deux jumeaux vrais qui à l'âge de 53 ans présentent simultanément un mélanome malin confirmé par l'examen histologique et de la même localisation. Les deux malades subissent l'extirpation chirurgicale de leur tumeur par le même chirurgien selon le mêmeprotocole et dans le même mois. Quatre ans plus tard un des jumeaux est en rémission complète, l'autre est atteint de multiples métastases. L'auteur étudie alors l'activité des lymphocytes des deux sujets sur les cellules tumorales du malade, et montre que les lymphocytes du sujetguéri ont une activité cytotoxique sur les cellules malignes de son frère alors que les lymphocytes du malade ne détruisent pas ses propres cellules tumorales. L'étude par des tests de culture lymphocytaire mixte révèle des résultats analogues : les lymphocytes du jumeau malade ne se laissent pas stimuler par les cellules tumorales autologues alors que le test isologue réalise la transformation lymphoblastique. Le même auteur a poursuivi son étude sur trois différents types de tumeurs : un mélanome malin, un hyperéphrome et un cancer du sein pour lesquels il a fait des tests de culture lymphocytaire mixte en présence des cellules tumorales correspondantes avec les lymphocytes prélevés le jour de l'ablation chirurgicale (jour 0) et du plasma prélevé au jour 0, et aux jours 41,55 et 58 après l'opération respectivement. Les résultats mettent en évidence dans ces trois tumeurs que le plasma du jour 0 inhibe l'activité des lymphocytes du Jour 0

et la déprimment aux jours 41, 55 ou 58 tandis que le plasma des jours 41, 55 ou 58 est sans effet sur les lymphocytes prélevés simultanément. NAGEL conclut à l'existence possible d'anticorps circulants bloquant les réactions entre les antigènes cellulaires et les cellules immunologiques (74).

Tous ces résultats cliniques s'accordent pour souligner l'importance du rôle joué par des facteurs sériques dans le développement des tumeurs malignes chez l'homme : non seulement ces facteurs existent mais chaque fois qu'ils sont détectés leur présence coïncide avec une phase évolutive de la maladie.

EILBER et MORTON rapportent cependant des observations différentes. En étudiant l'évolution des anticorps antisarcomes au cours de l'évolution clinique de l'affection ces auteurs ont trouvé que le taux des anticorps circulants augmentait quand la tumeur était éliminée et diminuait lorsque les métastases se développaient. Ces résultats semblent en contradiction avec ceux que nous avons examinés plus haut. Cependant l'étude de la classe des anticorps décelés chez trois malades après l'ablation chirugicale de leur tumeur a révélé que pour deux d'entre eux les anticorps appartenaient principalement à la classe des IgM et que les anticoprs de l'autre malade étaient principalement des Ig G. Ce dernier malade, six mois plus tard était atteint de métastases pulmonaires (28). Les anticorps associés à la régression des tumeurs étaient donc des anticorps fixant le complément donc cytotoxiques, et l'on comprend alors les discordances avec les observations de HELLSTRÖM, d'autant mieux que l'existence des IgG -non nécessairement cytotoxiques - trouvés chez un malade était contemporaine d'un processus de dissémination métastatique.

2 - 3 - Facteur bloquant dans les tumeurs en croissance

Comme celle des tumeurs animales expérimentales la croissance des tumeurs humaines semble donc soumise à l'activité de facteurs sériques interagissant avec les phénomènes cellulaires. Il nous reste à montrer la réalité de cette activité in vivo.

Ici encore, comme chez l'animal, c'est aux travaux de SJÖGREN et col. que nous ferons appel. Une activité de blocage analogue à celle du sérum peut être obtenue par élution à pH 3,1 de tissus tumoraux humains comme des séminomes, des sarcomes ostéogéniques ou de cellules prélevées dans des liquides pleuraux ou ascitiques dus à l'extension d'épithéliomas du sein, de l'ovaire ou de l'endomètre. Comme chez l'animal il est vraisemblable que les facteurs bloquants soient des complexes antigène-anticorps. En effet dans ces éluats deux fractions peuvent être séparées : une fraction de faible poids moléculaire ($<$100 000) - peut-être un antigène - et une fraction de poids moléculaire élevé ($>$100000) - peut-être un anticorps. Chacune de ces deux fractions est isoment incapable de bloquer l'activité cytotoxique des lymphocytes in vitro alors que les deux réunies en sont capables. Par ailleurs, l'incubation des cellules tumorales avec la fraction de poids moléculaire élevé puis avec la fraction de poids moléculaire faible bloque l'action des lymphocytes ce que l'on n'observe pas si l'ordre des incubations est inversé. Un tel résultat est ce que l'on attend si la fraction de grand poids moléculaire est un anticoprs, capable de se fixer sur les antigènes tumoraux et si la fraction de faible poids moléculaire est un antigène, incapable de se fixer sur les antigènes tumoraux mais capable de se fixer sur un anticorps. (82)

3. CONCLUSIONS

3 - 1 - Comparaison des arguments cliniques et expérimentaux.

De la confrontation des observations cliniques et des résultats expérimentaux il apparaît sans équivoque une similitude remarquable dans les rapports des tumeurs cancéreuses et du système immunitaire, chez l'homme et chez l'animal. Dans les deux situations des antigènes spécifiques de tumeur existent et sont capables d'induire des réactions à médiation cellulaire. dont les conséquences cytotoxiques s'expriment in vitro. Ces

phénomènes, cependant, sont impuissants à éliminer in vivo les cellules portant ces antigènes et l'on peut montrer que le sérum des hôtes porteurs de tumeurs possède in vitro le pouvoir de les inhiber.

Or qu'avons-nous appris de l'étude de la Facilitation immunologique? Ce phénomène consiste en l'inhibition, réalisée par des anticorps circulants, résultant de la stimulation par des antigènes, de l'induction ou de l'expression des mécanismes du rejet immunitaire dirigé contre les mêmes antigènes. Faire de la Facilitation immunologique l'événement possédant les meilleures chances d'être responsable de l'échappement des cellules malignes au système de surveillance immunologique ne semble donc pas déraisonnable. Une telle conception présente par ailleurs l'intérêt, en définissant mieux les relations entre une tumeur et son hôte, d'offrir au médecin une voie d'approche thérapeutique plus satisfaisante et que l'on peut espérer fructueuse.

3 - 2 - La balance immunologique

Nous pouvons en effet concevoir que la destinée de cellules portant des antigènes tumoraux résulte de l'équibibre instable entre deux forces de directions opposées , la réaction de rejet et la réaction de Facilitation. Ces deux réactions immunologiques coexistent dans un même organisme et, si elles ne s'expriment pas babituellement simultanément, elles peuvent être détectées dans des conditions convenables.

Si l'on transfère à une souris les cellules des ganglions lymphatiques draînant une allogreffe tumorale, faite une dizaine de jours plus tôt, à une souris isogénique on transfère en même temps à celle-là l'immunité cellulaire de rejet développée par celle-ci (68) (69). Le sérum du même animal, administré passivement à une souris isogénique transfère un état de facilitation vis-à-vis de la même tumeur (19). Selon qu'une seconde greffe sera faite plus ou moins longtemps après une première, l'équilibre entre les deux réactions se déplacera dans un sens ou dans l'autre : précoce, la greffe sera rejetée de façon accélérée, tardive , elle sera facilitée . La facilitation fait

donc partie intégrante, avec la réaction de rejet, des réponses développées par un organisme à l'introduction d'antigènes spécifiques de tumeur portés par des cellules malignes. Leur activité maximum se situe seulement à différents moments. Et si l'on considère le problème du développement des tumeurs cancéreuses sous l'angle de cette doubles réaction, on est en droit de penser que la balance puisse pencher dans l'un ou l'autre sens. Lorsqu'une tumeur maligne apparaît , c'est que déjà la Facilitation l'a emporté sur le rejet. Les mécanismes de rejet étant débordés les cellules vont se multiplier pour gagner les relais lymphatiques puis métastaser à distance. Par contre, lorsque les réactions de rejet prédominent, les premières cellules tumorales sont détruites dès leur apparition et le cancer ne se manifestera pas. Mais personne ne peut dire alors si les cellules malignes sont réellement apparues. C'est ce que lon désigne par le terme de surveillance immunologique.

Pour illustrer cette notion et souligner l'instabilité de l'équilibre entre les deux réponses nous ferons encore appel à une expérience. Des souris C57 chez lesquelles des greffes plantaires allogéniques de sarcome 180 sont réalisées, présentent des métastases avec une fréquence inférieure à 3%. Si l'on traite ces souris par du sérum antilymphocytaire une dissémination métastatique intense se produit : 98% des animaux présentent un envahissement du groupe poplité , 50% une atteinte des ganglions inguinaux, 25 % une extension aux ganglions aortiques et 30% ont des métastases pulmonaires (25).

C'est dire combien une dépression de l'une de ces deux réponses exalte l'expression de l'autre. C'est dire également l'extrême prudence que l'on doit observer avant toute intervention sur le système immunitaire en cancérologie. Mais c'est dire aussi la puissance de l'arme thérapeutique qui est offerte au médecin.

ꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥ

V - CONCLUSION :

FACILITATION ET IMMUNOTHERAPIE

Nous pouvons donc admettre ce double aspect de la réponse immunitaire d'un organisme à la rencontre d'antigènes tumoraux. En accordant à la Facilitation immunologique un rôle de premier plan, nous comprenons mieux les phénomènes permettant la croissance des tumeurs malignes. Mais ce faisant, nous sommes aussi mieux à même d'utiliser ces phénomènes pour lutter conre les processus cancéreux en assurant des bases solides à une immunothérapie efficace.

Nous définirons l'immunothérapie par rapport à la balance immunologique que nous venons de décrire. L'immunothérapie consiste par un moyen quelconque à déplacer l'équilibre entre rejet et facilitation du côté du rejet. Pour cela on peut soit stimuler les réactions de rejet en réalisant une immunisation active, passive ou adoptive; le problème est alors de stimuler les seules réactions de rejet, soit déprimer les réactions de Facilitation sans altérer les mécanismes de rejet (83) (14). Nous n'avons trouvé aucun exemple de tentative d'immunothérapie faisant appel à cette dernière possibilité que pourtant les expériences d'inhibition des colonies in vitro de HELLSTRÔM pourraient justifier. Les efforts des chercheurs tendent plutôt à renforcer les réactions de rejet; c'est donc à ce type d'immunothérapie que nous nous intéresserons.

Les rapports entre Facilitation et Immunothérapie peuvent être considérés sous trois points de vue différents. Toute immunothérapie doit d'abord tenir compte de la Facilitation spontanée dont nous avons montré qu'elle jouait vraisemblement un rôle important. Elle doit ensuite s'efforcer d'éviter d'induire des phénomènes de Facilitation. Elle peutenfin dans certains cas, peut-être, utiliser la Facilitation.

1. Tenir compte de la Facilitation spontanée, c'est l'impératif de l'immunothérapie active, avant tout. L'immunothérapie active consiste en la stimulation des réactions immunitaires du malade. Cette stimulation peut être spécifique,c'est-à-dire n'être dirigée que contre les antigènes spécifiques de tumeur,ou non spécique. , elle vise alors l'immunité cellulaire dans son emsemble (63). Les données expérimentales rapportées par MATHE ont permis de définir les conditions les plus favorables à la régression de leucémies. Une stimulation non spécifique seule, le BCG étant le meilleur agent, est rarement efficace. Une stimulation spécifique par des cellules tumorales irradiées l'est généralement davantage mais une stimulation non sépcifique potentialise la stimulation spécifique et c'est l'association des deux qui donne les meilleurs résultats. Le nombre de cellules leucémiques à détruire doit cependant être assez restreint (64) (4) (5). S'il existe une différence significative entre la durée des rémissions de malades atteints de leucémie aiguë lymphoblastique traitée par immunothérapie active et celles de témoins (64), les succès clinique. de l'aveu même de l'auteur restent modestes (63). Le facteur limitant de cette méthode est le nombre élevé de cellules malignes à détruireet de nombreux protocoles thérapeutiques cherchent à associer chimiothérapie et radiothérapie à l' immunothérapie pour lever cet obstacle (64) (8). En outre certaines formes de leucémies ne sont pas sensibles à ce traitement (64).

Des tentatives d'immunothérapie active ont également été faites chez des malades porteurs de mélanomes. Il semble bien que,là encore,les résultats soient limités puisque sur une série de 17 malades, un seul succès cliniquement objectif a été observé (14). Il est vraisemblablement prématuré de tirer des conclusions sur ces méthodes de traitement , à peine sorties du stade expérimental. Cependant,si nous poursuivons la démarche entreprise tout au long de ce travail, nous pouvons remarquer que l'immunothérapie,telle qu'elle est actuellement utilisée, ne tientpas compte de la possibilité d'une réaction de facilitation spontanée. Or nous avons vu que les lymphocytes,pourtant

sensibilisés chez les malades porteurs de néoplasies,sont incapables de détruire les cellules malignes in vivo. Pourquoi ne pas penser que des réponses immunitaires de rejet,même stimulées,resteront inefficaces si un blocage périphérique continue à protéger les cellules cibles?

2 - Ne pas induire de réactionde Facilitation et/ou ne pas stimuler des mécanismes de Facilitation déjà actifs est à la fois la condition première et l'obstacle majeur de l'immunothérapie passive. L'immunothérapie passive consiste à administrer des anticorps cytotoxiques dirigés soit contre les antigènes spécifiques de tumeur et les antigènes d'histocompatibilité normaux dans l'immunothérapie passive non spécifique, soit contre les seuls antigènes spécifiques de tumeur dans l'immunothérapie passive spécifique (64).

MOTTA a utilisé le fait que l'injection stimultanée d'un antigène ou de l'anticorps correspondant diminue considérablement la réponse immunitaire contre cet antigène pour réaliser l'immunothérapie passive spécifique de leucémies murines. Pour ce faire, il a injecté à des souris C57Bl/6, des rats ou des lapins, des cellules leucémiques induites par le virus de Friend chez la lignée DBA/2 en même temps qu'un antisérum anti-cellules DBA/2 normales de souris C57Bl/6, de rat ou de lapin. Cet auteur a ainsi obtenu une production d'anticorps dirigés contre les cellules DBA/2 normales pratiquement annulée chez la souris C57Bl/6 et très diminuée chez le rat ou le lapin, tandis que les anticorps dirigés contre les cellules leucémiques sont produits en plus grande quantité que chez des souris ou des lapins n'ayant reçu que des cellules leucémiques (72). MOTTA a également multiplié par un facteur de 32 à 64 la cytotoxicité d'un sérum de rat anti-antigènes de transplantation spécifiques de la leucémie de Charlotte Friend par l'utilisation d'une antiglobuline de lapin anti-γglobuline de rat. Le mécanisme de cet effet est encore obscur (73).

Malgré ces résultats expérimentaux, le problème majeur de l'immunothérapie passive est le risque d'induction d'un phénomène de Facilitation (64). En effet, si le rôle de la Facilitation n'est pas admis par tous dans le développement des tumeurs spontanées, son existence a été suffisamment démontrée dans des systèmes expérimentaux artificiels. Or les méthodes d'immunothérapie passive sont également des manipulations artificielles qui ne sont pas sans ressemblance avec les procédés utilisés chez l'animal et qui induisent des réactions de facilitation. Le risque est donc grand de faciliter le développement des cellules malignes que l'on veut détruire.

3 - Chercher à utiliser la facilitation paraît une démarche paradoxale pour lutter contre des cellules malignes. C'est pourtant dans l'immunothérapie adoptive que l'on peut imaginer cette éventualité. L'immunothérapie adoptive consiste à greffer ou à transfuser les cellules responsables de l'immunité cellulaire.

Si l'on transfuse les lymphocytes de donneurs normaux ou atteints de leucémie myéloïde chronique on obtient chez le receveur des rémissions, mais ces rémissions sont de courte durée (64). Pour obtenir des rémissions plus longues, des essais de greffe de moelle osseuse allogénique ont été tentés après irradiation totale. Les résultats rapportés par MATHE (64) montrent qu'un tel traitement possède un effet antileucémique certain. Cependant l'activité cytotoxique des lymphocytes s'exerce non seulement à l'égard des antigènes spéficiques de tumeur mais aussi vis-à-vis des antigènes normaux d'histocompatiblité du receveur. La conséquence de cette activité est une réaction greffon-contre-hôte qui se manifestediniquement par un syndrome secondaire souvent sévère et parfois mortel. Des tentatives de prévention ou de traitement du syndrome secondaire par du méthotrexate ou du cyclophosphamide, malgré leur succès chez l'animal, ont échoué chez l'homme. Devant l'importance de l'effet antileucémique obtenu, MATHE et col. ont établi d'autres protocoles d'immunothérapie adoptive où le syndrome secondaire était combattu chez des malades par l'association de cyclophosphamide et de

sérum antilymphocytaire. Malgré ce traitement deux malades sur 9 ont été atteints d'un syndrome secondaire incontrôlable (64).

Or rappelons nous, en 1967, R. KINSKY montrait qu'il est possible par l'injection de sérum CBA anti A (Facilitation passive) ou par immunisation du donneur CBA à l'aide de tissu A (Facilitation active), de protéger un nouveau-né A de la réaction greffon contre-hôte réalisée par des cellules CBA.. Le même traitement protège des hybrides adultes (A x B) F_1 de la réaction d'un greffon B contre l'hôte. Cette protection résulte bien d'une réaction de Facilitation immunologique spécifique puisque la protection par facilitation passive disparaît après absorption spécifique. (55).

Ne pourrait-on donc imaginer un traitement actif analogue par immunisation du futur donneur vis-à-vis des seuls antigènes de transplantation normaux, de façon que celui-ci produise des anticorps facilitants contre ces antigènes? ou bien l'injection passive d'anticorps facilitants dirigés contre les antigènes normaux? On peut espérer obtenir ainsi une immunothérapie adoptive spécifique où les cellules immunologiquement compétentes du donneur pourraient à la fois exercer une activité cytotoxique sur les cellules portant les antigènes spécifiques de tumeur et développer une réaction de facilitation vis-à-vis des antigènes d'histocompatibilité normaux du receveur. Un tel traitement pourrait détruire spécifiquement les cellules malignes sans induire de réaction greffon contre hôte.

Qu'elle soit active, passive ou adoptive, l'immunothérapie, nous venons de le voir, doit donc, elle aussi, compter avec la facilitation.

4 - Conclusions

Ainsi, la Facilitation immunologique, méconnue pendant un quart de siècle, puis phénomène marginal et paradoxal se voit aujourd'hui impliquée dans toute l'immunologie de transplantation. Dans le domaine de la cancérologie où elle avait d'abord été

cantonnée, sa responsabilité s'alourdit de jour en jour. Les évidences s'accumulent de son rôle dans le développement et l'extension des tumeurs malignes et la thérapeutique ne peut plus désormais l'ignorer.

Quiconque veut comprendre le cancer doit fonder son raisonnement sur le concept de la balance entre rejet et facilitation. A plus forte raison quiconque veut le maîtriser.

ꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥꕥ

R E S U M E

La prolifération explosive des tumeurs malignes pose un problème particulièrement irritant à qui examine le développement des cellules cancéreuses àvec l'oeil d'un Immunologiste. Celles-ci possèdent , en effet, à lasurface de leur membrane, certaines macromolécules douées d'antigénicité et généralement absentes dans les cellules normales. Si la spécificité de ces structures n'est pas absolue, on peut cependant les considérer comme des antigènes de transplantation associés aux tumeurs. La réalité de tels antigènes a été largement démontrée dans les tumeurs expérimentales chimio-induites et virio-induites, et des études analogues, menées sur des tumeurs spontanées humaines, permettent de penser que, comme les tumeurs animales, celles de l'homme possèdent leurs propres antigènes. Les propriétés antigéniques des cellules malignes nous autorisent donc à les considérer comme des cellules allogéniques, vis-à-vis desquelles nous savons que l'hôte chez qui elles sont transplantées développe habituellement une réponse immunitaire où lymphocytes sensibilisés, macrophages et anticorps cytotoxiques s'associent pour les rejeter. Les greffes de cellules tumorales nous permettent de faire ce rapprochement en montrant que des phénomènes de rejet, dirigés contre les antigènes tumoraux, peuvent être mis en évidence expérimentalement. Or, la clinique est là qui l'affirme, ce mécanisme immunitaire complexe, redoutable pour des cellules normales, perd toute efficacité face à des cellules malignes in vivo. Si, pour des raisons que nous ne discuterons pas ici, nous n'accordons pas à une dépression non spécifique de l'immunité de rejet un rôle primordial, il nous faut chercher un mécanisme susceptible d'expliquer cet "échappement" des tissus cancéreux aux agents cytotoxiques de la réaction de rejet.

La notion de Facilitation immunologique s'est progressivement dégagée d'expériences, d'abord mal interprétées, conduites dans le but de comprendre un phénomène paradoxal, oublié dès que découvert ; la facilitation de la croissance de tumeurs provoquée par immunisation par des extraits tumoraux. Peu à peu, la facilitation immunologique a été comprise comme un phénomène à médiation humorale, résultant de l'immunisation d'un futur receveur par des antigènes et capable d'assurer la persistance des mêmes antigènes, en les empêchant d'induire ou de subir une réaction immunitaire de rejet. De l'affrontement de différentes théories tentant de l'expliquer, la facilitation immunologique apparaît comme la résultante de divers mécanismes agissant à différents niveaux, parmi lesquels la modification primaire de la réponse immunitaire et l'immunoprotection secondaire semblent les plus vraisemeblables. Par la pluralité des mécanismes peut également se comprendre l'intervention de deux classes d'anticorps, les IgG_1 et les IgG_2 qui agiraient selon des modalités différentes.

Pour connaître le rôle de ce phénomène, étudié dans des conditions expérimentales parfois éloignées des conditions physiologiques, des travaux ont été faits qui mettent en lumière une analogie remarquable entre les tumeurs expérimentales et les tumeurs humaines. Dans ces deux situations, en effet, des anticorps facilitants peuvent être trouvés dans le sérum des porteurs de tumeurs, qui sont capables d'inhiber spéciquement l'activité cytotxique in vitro des lymphocytes vis-à-vis des mêmes cellules malignes. On peut éluer ces anticorps des tumeurs en croissance, et l'on montre même que leur présence coïncide avec unephase évolutive de la maladie, alors que les rémissions s'accompagnent de leur disparition. Ces résultats, que l'on s'attendrait à observer si la facilitation immunologique était à l'origine de l'impuissance des mécanismes de rejet à éliminer les cellules malignes donnent à celles-ci une responsabilité vraisemblable dans le développement des tumeurs cancéreuses. La notion se dégage d'une balance entre réaction de rejet et réaction de facilitation qui, non seulement permet de comprendre la destinée de cellules

portant des antigènes tumoraux, mais offre au médecin l'espoir d'intervenir sur cette destinée. Exalter l'expression des mécanismes de rejet et déprimer celle des mécanismes de facilitation, tel est, en effet, le principe nécessaire de l'immunothérapie, mais de telles manipulations sont rendues particulièrement délicates par la difficulté d'agir sélectivement sur deux réponses qu'il est malaisé de dissocier en pratique.

Ainsi les arguments expérimentaux venant soutenir les arguments cliniques, une liaison se dessine entre facilitation immunologique et cancer. En affirmer la réalité ne saurait être notre but; la souligner nous semble, par contre, licite et digne d'intérêt.

ꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏꝏ

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALEXANDER, P. - The interplay of lymphoid cells and macrophages in tumour immunity.
Ann. Inst. Pasteur - 1972 - 122 : 645.

2 - ALLISON, A.C. - Interaction of antibodies and effector cells in immunity against tumours.
Ann. Inst. Pasteur - 1972 - 122 - 619.

3 - AMIEL, J.-L. - Study of the leukocytes phenotypes in Hodgkin's disease.
Histocompatibility testing , p. 79 - Copenhague, 1967, Munskgaard.

4 - AMIEL, J.-L. - Immunité et Cancer.
Rev. Praticien, 1972 -22: 2247.

5 - AMIEL, J.-L., BERARDET, M. - BCG et leucémies expérimentales
Ann. Inst. Pasteur - 1972- 122 : 701 .

6 - ANDERSEN, V.; BENDIXEN, G., SCHIØDT, T. - An in vitro demonstration of cellular immunity against autologous mammary carcinoma in man.
Acta Med. Scand. 1969 -186 : 101.

7 - ANKERST, J. - Demonstration and identification of cytotoxic antibodies and antibodies blocking the cell mediated antitumor immunity against adenovirus type 12 - induced tumors.
Cancer Research, 1971 - 31 : 997.

8 - ASHERSON, G.L., STONE, S.H. - Selective and specific inhibition of 24 hour skin reaction in the Guinea pig. I - Immune deviation-description of the phenomenon and the effect of splenectomy.
Immunology, 1965 , 9: 205.

9 - BALDWIN, R.W., GLAVET, D., PIMM, M.V., VOSE, B.M. - Tumour specific and embryonic antigen expression on chemically induced rat tumours.
Ann. Inst. Pasteur, 1972 -122: 715.

10 - BANSAL, S.C., HARGREAVES, R., SJÖGREN, H.O.- Facilitation of polyoma tumor growth in rats by blocking sera and tumor eluate.
Int. J. Cancer, 1972 - 9 : 97.

11 - BARSKI, G., YOUN, J.K., BELEHRADEK, J., BELEHRADEK, J. Jr et al. Danièle LE FRANCOIS.
Variations des mécanismes de défense immunologique spécifique de type cellulaire en fonction de la croissance tumorale.
Ann. Inst. Pasteur, 1972 - 122 : 633.

12 - BATCHELOR, J.R., BOYSE, E.A. , GORER,P.A. - Synergic action between isoantibody and immune cells in graft rejection.
Plastic and reconstructive Surgery, 1960, 26 : 449.

13 - BIOZZI, G., STIFFEL, C., MOUTON, D., BOUTHILLIER, Y. DECREUSEFOND, C. - Importance de l'immunité spécifique et non spécifique dans la défense antitumorale.
Ann. Inst. Pasteur, 1972, 122 : 685.

14 - BOURGOIN, J.J. - Introduction au colloque sur la biologie du mélanome malin(12 juin 1970).
Rev. Inst. Pasteur, Lyon, 1970, 3 : 171.

15 - BOURGOIN, J.J. - Immunologie du mélanome malin.
Ann. Inst. Pasteur, 1972, 122 : 789.

16 - BOYSE, E.A., STOCKERTE, OLD, L.J. - Modifications of the antigenic structure of the cell membrane by thymus leukemia (TL) antibody.
Proc. Nat. Acad. Sci., 1967, 58: 954.

17 - BRIDRE, J. - Recherches sur le cancer expérimental des souris.
Ann. Inst. Pasteur, 1907, 21 : 760.

18 - BUBENIK, J., IVANYI, J., KOLDOVSKY, P. - Participation of 7S and 19S antibodies in enhancement and resistance to methylcholanthrene induced tumours.
Fol. Biol. , 1965, 11 : 426.

19 - BUBENIK, J., KOLDOVSKY, P. - Factors influencing the induction of enhancement and resistance of methylcholanthrene induced tumours in a syngeneic system.
Fol. Biol., 1965, 11 :258

20 - BUBENIK, J., TURANO, A. - Enhancing effect on tumour growth of humoral antibodies against tumour specific transplantation antigens in tumours induced by murine sarcoma virus (Harvey)
Nature, 1968, 220 : 928.

21 - BUCKLEY, R.H., SCHIFF, R.I., AMOS, D.B. - Blocking of autologous and homologous leukocytes responses by human alloimmune plasmas : a possible in vitro correlate of enhancement.
J. Immunology, 1972, 108 : 34.

22 - CEROTTINI, J.C., BRUNNER, K.T. - Lymphocytes cytotoxiques et immunité antitumorale.
Ann. Inst. Pasteur, 1972, 122 : 659.

23 - CHARD,,T., FRENCH, M.E., BATCHELOR, J.R. - Enhancement of the C57 leukemia EL4 by Fab fragments of isoantibody
Transplantation, 1967, 5 : 1266.

24 - CHARD, T. - Isoantigenic specificity of rabbit anti-mouse lymphocyte sera - Properties in vitro and in vivo of their F(ab')2 fragments.
Nature (Lond.) 1968 - 218 : 378.

25 - DEODHAR, S.D., CRILE, G. - Enhancement of metastases by antilymphocyte serum in allogeneic murine tumor system.
Cancer Res., 1969, 29 : 776.

26 - DE THE, G. - Problèmes posés par les propriétés immunologiques communes au lymphome de Burkitt et au cancer du rhinopharynx. Moyens de les résoudre.
Ann. Inst. Pasteur, 1972, 122 : 767.

27 - DE VAUX-SAINT-CYR, C. - Modulation antigénique et modulation de synthèse de certains antigènes.
Ann. Inst. Pasteur, 1972, 122 : 603.

28 - EILBER, F.R., MORTON, D.L. - Immunologic response to human sarcomas : Relation of antitumor antibody to the clinical course.
Progress in Immunol., 1971, 1 : 951.

29 - FLEXNER, S., JOBLING, J.W. - On the promoting influence of heated tumor emulsions on tumor growth.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1907, 4 : 156.

30 - FLEXNER, S., JOBLING, J.W. - Restraint and promotion of tumor growth.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1907, 5 : 16.

31 - FOLEY, E.J. - Antigenic properties of methylcholanthrene induced tumors in mice of the strain of origin.
Cancer Res., 1953, 13 : 835.

32 - GOOD, R.A., BIGGAR, W.D., PARK, B.H. - Immunodeficiency diseases in man.
Progress in Immunology - 1971, 1 : 699.

33 - HELLSTRÖM, I., EVANS, C.A., HELLSTRÖM, K.E.- Cellular immunity and its serum mediated inhibition in Shope virus induced rabbit papillomas.
Int. J. Cancer, 1969, 4 : 601.

34 - HELLSTRÖM, I., HELLSTRÖM, K.E. - Studies on cellular immunity and its serum mediated inhibition in Moloney virus induced mouse sarcomas.
Int. J. Cancer, 1969, 4 : 587.

35 - HELLSTRÖM, I., HELLSTRÖM, K.E.- Cellular immunity against tumor antigens.
Adv. Cancer Res., 1969, 12 : 167.

36 - HELLSTRÖM, I., HELLSTRÖM, K.E. - Colony inhibition studies on blocking and non blocking serum effects on cellular immunity to Moloney sarcomas.
Int. J. Cancer, 1970, 5 : 195.

37 - HELLSTRÖM, I., HELLSTRÖM, K.E., BILL, A.H., PIERCE, G.E., YANG, J.P.S. - Studies on cellular immunity to human neuroblastoma cells.
Int. J. Cancer, 1970, 6 : 172.

38 - HELLSTRÖM, I., HELLSTRÖM, K.E., EVANS, C.A., HEPPNER, G.H. PIERCE, G.E., YANG, J.P.S. - Serum mediated protection of neoplastic cells from inhibition by lymphocytes immune to their tumor specific antigens.
Proc. Nat. Acad. Sci., 1969, 62 : 362.

39 - HELLSTRÖM, I, HELLSTRÖM, K.E., PIERCE, G.E., YANG, J.P.S. - Cellular and humoral immunity to different types of human neoplasms.
Nature (Lond.) 1968, 220 : 1352.

40 - HELLSTRÖM, I., HELLSTRÖM, K.E., SJÖGREN, H.O. - Serum mediated inhibition of cellular immunity to methylcholanthrene induced murine sarcomas.
Cellular Immunology, 1970, 1 : 18.

41 - HELLSTROM, I., HELLSTROM, K.E., SJOGREN, H.O., WARNER, G.A. - Demonstration of cell mediated immunity to human neoplasms of various histological types.

42 - HELLSTRÖM, I., SJÖGREN, H.O., WARNE, G.A., HELLSTRÖM, K.E.- Blocking of cell mediated tumor immunity by sera from patients with growing neoplasms.
Int. J. Cancer, 1971, 7 : 226.

43 - HELLSTRÖM, K.E. , HELLSTRÖM, I. BRAWN, J. - Abrogation of cellular immunity to antigenically foreign mouse embryonic cells by a serum factor.
Nature (Lond.) 1969, 224 : 914.

44 - HELLSTRÖM, K.E., HELLSTRÖM, I., SJÖGREN, H.O., WARNER, G.A.- Cell mediated immunity to human tumor antigens.
Progress in Immunology - 1971, 1 : 940.

45 - HEPPNER, G.H. - In vitro studies on cell mediated immunity following surgery in mice sensitized to syngeneic mammary tumors.
Int. J. Cancer, 1972, 9: 119.

46 - HOLLMAN, K.H. - Immunologie des tumeurs mammaires.
Ann. Inst. Pasteur, 1972, 122 : 809.

47 - HUMPHREY, WHITE - Immunology for students of medicine; 3rd Ed., 1971, : 580.Blackwell Scientific Publications Oxford and Edinburgh.

48 - IRVIN, G.L., EUSTACE, J.C., FAHEY, J.D. - Enhancement activity of mouse immunoglobulin classes.
J. Immunol., 1967, 99 : 1085.

49 - KALISS, N. - Acceptance of tumor homografts by mice injected with antiserum. II. Effect of time of injection.
Proc. Soc. Biol. Med., 1956, 91 : 432.

50 - KALISS, N. - Immunological enhancement of tumor homografts in mice. A review.
Cancer Res., 1958, 18 : 992.

51 - KALISS, N. - The elements of immunologic enhancement. A consideration of mechanisms.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1962, 101 : 64.

52 - KALISS, N., KANDUTSCH, A.A. - Acceptance of tumor homografts by mice injected with antiserum. I. Activity of of serum.fraction.
Proc. Soc. Biol. Med., 1956, 91 : 118.

53 - KALISS, N., MOLOMUT, N. - The effect of prior injections of tissue antiserum on the survival of cancer homografts in mice.
Cancer Res., 1952, 12 : 110.

54 - KALISS, N., MOLOMUT, N., HARRIS , J.L., GAULT, S.D.- Effect of previously injected immune serum and tissue on the survival of tumor grafts in mice.
J. Nat. Cancer Inst., 1953,13 : 847.

55 - KINSKY, R.G. - Protection contre la maladie homologue par le phénomène de facilitation immunologique.
Thèse de Sciences, Paris, 1967.

56 - KINSKY, R.G., CHOUROULINKOV, I., VOISIN, G.A. - Complete in vivo destruction of allografted sarcoma I cells by circulating antibodies.
Transplantation, 1970, 10 : 450.

57 - KINSKY, R.G., VOISIN, G.A. HILGERT, I. DUC, H.T. - Biological properties of transplantation immune sera II. PCA in mice with H-2 antigens.
Transplantation, 1971, 12 : 171.

58 - KLEIN, E. - Tumor immunology : Escape mechanisms .
Ann. Inst. Pasteur, 1972, 122 : 593.

59 - KLEIN, W.J. - Lymphocyte mediated cytotoxicity in vitro: effect of enhancing antisera.
J. Exp. Med., 1961, 134 : 1238.

60 - LE FRANCOIS, D., YOUN, J.K., BELEHRADEK, J., BARSKI, G.- Evolution of cell mediated immunity in mice bearing tumors produced by a mammary carcinoma cell line. Influence of tumor growth, surgical removal, and treatment with irradited tumor cells.
J. Nat. Cancer Inst., 1971, 46 : 981.

61 - LESPINATS, G., POUPON, M.F. - Immunité à médiation cellulaire dans les plasmocytomes de la souris.
Ann. Inst. Pasteur, 1972, 122 : 755.

62 - LEWIS, M.G. - Immunology of malignant melanoma.
Rev. Inst. Pasteur Lyon, 1970, 3 : 177.

63 - MATHE, G., - Experimental basis and first clinical controlled trials of leukaemia active immunotherapy.
Progress in immunology, 1971, 1 : 959.

64 - MATHE, G. - Immunological approaches of leukemia treatment.
Ann. Inst. Pasteur, 1972, 122 :855.

65 - MATHE, G., DAUSSET, J. HERVET, E., AMIEL, J.L., COLOMBANI,J. BRULE, G. - Immunological studies in patients with placental choriocarcinoma.
J. Nat. Cancer Inst., 1964, 33 :193.

66 - MEYER, G. - Discussion sur la communication de M.G. LEWIS.
Rev. Inst. Pasteur Lyon, 1970, 3 : 203.

67 - MILDENHALL, P., NELSON, D.S. - Serological responses of mice during active enhancement of tumour allografts.
Brit. J. Exp. path., 1968, 49 : 170.

68 - MITCHISON, N.A. Studies on the immunolcgical response to foreign tumor transplants in the mouse. I. The role of lymphnode cells in confering immunity by adoptive transfer.
J. Exp. Med., 1955, 102 : 157.

69 - MITCHISON, N.A. , DUBE, O.L. - Studies on the immunological response to foreign tumor transplant in the mouse - II. The relation between hemagglutinating antibodies and graft resistance in the normal mouse and mice pretreated with tissue preparations.
J. Exp. Med., 1955, 102 : 179.

70 - MÖLLER, G. - Studies on the mechanism of immunological enhancement of tumor homografts. I. Specificity of immunological enh ancement.
J. Nat. Cancer Inst., 1963, 30 : 1153.

71 - MÖLLER, G. - Antibody induced depression of the immune response - A study of the mechanism in various immunological systems.
Transplantation, 1964, 2 : 405.

72 - MOTTA, R. - The passive immunotherapy of murine leukemia. I - The production of antisera against leukemic antigens.
Rev. Eur. Et. Clin. Biol., 1970, 15 : 161.

73 - MOTTA, R. - An indirect cytotoxicity test with increased sensitivity against the normal and leukaemic transplantation antigens.
Rev. Eur. Et. Clin. Biol., 1970, 15 : 510.

74 - NAGEL, G.A. - Immunité cellulaire du mélanome.
Rev. Inst. Pasteur Lyon, 1970, 3 : 207.

75 - NEVEU, P. - Rôle possible de l'immunodéviation dans la Facilitation immunologique et la tolérance immunitaire
Thèse Médecine, Paris, 1972, à paraître.

76 - PIKOVSKI, M.A., SCHLESSINGER, M. - The effect of lyophilized mouse tumors in rats.
Cancer Res., 1955, 15 : 285.

77 - PIKOVSKI, M.A., SCHLESSINGER, M. - Conditions influencing the degree of tolerance of mouse tumors in rats pretreated with mouse tissue.
Cancer Res., 1956, 16 : 848.

78 - PREHN, R.T., MAIN, J.M. - Immunity to methylcholanthrene induced sarcomas.
J. Nat. Cancer Inst., 1957, 18 : 769.

79 - RAN, M., WITZ, I.P. - Tumor associated immunoglobulins. - Enhancement of syngeneic tumors by IgG_2 containing tumor eluates.
In . J. Cancer, 1972, 9 : 242.

80 - ROSENAU,W., MOON, H.D. - Lysis of homologous cells by sensitized lymphocytes in tissue culture.
J. Nat. Cancer Inst., 1961, 27 : 471.

81 - SJÖGREN, H.O., HELLSTRÖM, I., BANSAL, S.C., HELLSTRÖM, K.E. - Suggestive evidence that the "blocking antibodies" of tumor bearing individuals my be antigens-antibody complexes.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1971, 68: 1372.

82 - SJÖGREN, H.O., HELLSTRÖM I., BANSAL, S.C., WARNER, GA., HELLSTRÖM, K.E. - Elution of "blocking factors" from human tumors capable of abrogating tumor cell destruction specifically immune lymphocytes.
Int. J. Cancer , 1972, 9 : 274.

83 - SMITH, R.T. - Potentials for immunologic intervention in cancer.
Progress in immunology, 1971, 1 : 1115.

84 - SNELL, G.D. - The enhancing effect (or actively acquired tolerance)and histocompatibility H-2 locus in the mouse.
J. Nat. Cancer Inst., 1954 - 15 : 665.

85 - SNELL, G.D., CLOUDMAN, A.M., WOODWORTH, E. - Tumor immunity in mice induced with lyophilized tissue, as influenced by tumor strain, host strain, source of tissue and dosage.
Cancer Res., 1948, 8 : 429.

86 - SNELL, G.D., WINN, H.J., STIMPFLING, J.H., PARKER, S.J. - Depression by antibody of the immune response to homografts and its role in immunological enhancement.
J.Exp. Med., 1960, 112 : 293.

87 - TAKASUGI, M., HILDEMANN, W.H. - Regulation of immunity toward allogeneic tumors in mice. I. Effect of antiserum fractions on tumor growth.
J. Nat. Cancer Inst., 1969, 43 : 843.

88-TAKASUGI, M., HILDEMANN, W.H. - Regulation of immunity toward allogeneic tumors in mice. II - Effect of antiserum fractions on cellular and humoral response.
J. Nat. Cancer Inst., 1969, 43 : 857.

89-TAKASUGI,M., KLEIN, E. - The role of blocking antibodies in immunological enhancement.
Immunology, 1971, 21 : 675.

90 - TODD, C.W., EGAN, M.L., CAUTENSCHLEGER, J.T., COLIGAN, J.E. - Dosage, isolement et caractérisation de l'antigène carcinoembryonnaire.
Ann. Inst. Pasteur, 1972, 122 : 841.

91 - TOKUDA, S. - Properties of the antibodies produced during immunological hancement.
Fed. Proc. 1969, 28 : 431.

92 - TOKUDA, S., Mc ENTEE, P.F. - Immunologic enhancement of sarcome I by mouse gammaglobulin fractions.
Transplantation, 1967, 5 : 606.

93 - TROUILLAS, P. - Immunologie des tumeurs cérébrales : l'antigène carcinofoetal glial.
Ann. Inst. Pasteur, 1972, 122 : 819.

94 - URIEL, J., DE NECHAUD, B. - La recherche d'α foetoprotéine en pathologie humaine. Etat actuel de la question.
Ann. Inst. Pasteur, 1972, 122 : 829.

95 - VANKY, F., STJERNSWÄRD, J.,KLEIN,G., NILSONNE, U. - Serum mediated inhibition of lymphocyte stimulation by autochtonous human tumors.
J. Nat. Cancer Inst., 1971, 47: 95.

96 - VOISIN, G.A. - Greffes tumorales et facilitation immunologique. Revue critique.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1963, 8 : 927.

97 - VOISIN, G.A. - Rôle de la Facilitation immunologique dans le développement des tumeurs cancéreuses.
UICC monographic series , 6. Springer Verlag, Berlin Heidelberg , New York, 1967.

98 - VOISIN, G.A. - Immunity and tolerance ; A unified concept
Cell Immunology, 1971, 2 : 670.

99 - VOISIN, G.A. - Immunological Facilitation, a broadening of the concept of the enhancement phenomenon.
Progress in Allergy, 1971, 15 :328.

100 - VOISIN, G.A. - Immunité, Facilitation et Tolérance.
Ann. Inst. Pasteur, 1972 , 122 : 609.

101 - VOISIN, G.A., KINSKY, R.G., DUC, H.T. : Immune status of mice tolerant to living cells. II - Continuous presence and nature of Facilitating -Enhancing antibodies in tolerant animals.
J. Exp. Med., 1972, 135 : 1185.

102 - VOISIN, G.A. , KINSKY, R.G., JANSEN, F.- Transplantation immunity : localization in mouse serum of antibodies responsible for he nagglutination, cytotoxicity and enhancement.
Nature (Lond.) 1966, 210 : 138.

103 - VOISIN, G.A., KINSKY, JANSEN, F., BERNARD, C. - Biological properties of antibody classes in transplantation immune sera.
Transplantation, 1969, 8 : 618.

104 - VOISIN, G.A., KINSKY, R.G., MAILLARD, J. - Démonstration d'une réactivité immunitaire spécifique chez des animaux tolérants aux homogreffes; rôle possible dans le maintien de la tolérance.
Adv. in Transplantation, Munskgaard, Copenhagen, 1968.

105 - VOISIN, G.A., KINSKY, R.G., MAILLARD, J. : Réactivité immunitaire et anticorps facilitants chez des animaux tolérants aux homogreffes.
Ann. Inst. Pasteur, 1968, 115 : 855.

106 - WEISS, D.W., FAULKIN, L.J., DE OME, K.B. - Acquisitions of leightened resistance and susceptibility to spontaneous mammary carcinomas in the original host.
Cacner Res., 1964, 24 : 732.